



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Tuberculose meníngea multirresistente: a propósito de um caso clínico em idade pediátrica

Maria Leonor Ramos Rabaça Nunes Vermelho

Orientado por:

Ana Dias Curado

MAIO'2024

Resumo

Introdução: A tuberculose meníngea (TBM) é a forma mais grave de tuberculose (TB), no entanto a sua apresentação inicial pode ser inespecífica e confundidora. Dado um aumento do número casos de TB resistente, a identificação destes deve ser precoce, principalmente pela morbimortalidade associada, nomeadamente em idade pediátrica.

Objetivo: Este trabalho pretende ser uma revisão crítica acerca da TBM, após apresentação de um caso clínico ilustrativo que evidencia quão desafiante pode ser a abordagem multidisciplinar de um agente resistente em idade pediátrica.

Caso Clínico: Adolescente de 13 anos, natural da Ucrânia, residente em Portugal há 10 anos, com antecedentes de otites de repetição sem seguimento regular, tuberculose pulmonar aos 2 anos tratada e contacto com tuberculose pulmonar multirresistente do pai, apresentou-se com quadro de cefaleias, vómitos e temperatura subfebril, anorexia e visão turva. Ao exame objetivo encontrava-se agitado, cumpria ordens de forma irregular, apresentava hiperreflexia e uma marcha com desequilíbrio de base alargada. No líquido destacava-se pleocitose com linfocitose, aumento da proteinorráquia e diminuição da glicorráquia, assumindo-se diagnóstico de meningoencefalite de etiologia a esclarecer e iniciou-se terapêutica empírica com ceftriaxone e aciclovir. Esta foi posteriormente alterada para terapêutica antibacilar perante os achados clínico-laboratoriais e os antecedentes do doente. O diagnóstico de TBM foi confirmado por cultura do líquido, com isolamento de *Mtb* resistente a todos os fármacos de 1ª linha. Por tuberculose meníngea multirresistente (TB-MDR), alterou-se esquema terapêutico de acordo com a sensibilidade aos antibacilares de 2ª linha. A TBM complicou-se com hidrocefalia aguda, com necessidade de colocação de shunt de derivação ventriculo-peritoneal, e vasculite cerebral extensa com necessidade de corticoterapia prolongada, tendo apresentado reações paradoxais após várias tentativas de redução da mesma, com necessidade de início de terapêutica biológica.

Conclusão: A TB-MDR permanece um diagnóstico complexo e com limitada disponibilidade de terapêuticas, podendo resultar em piores prognósticos.

Palavras-chave: Tuberculose; Tuberculose meníngea; Multirresistente; Idade pediátrica

Abstract

Background: TBM is the most lethal form of tuberculosis; however, the initial presentation can be nonspecific and misleading. Due to the increase in the number of resistant TB cases, the identification of these cases should be early, mainly due to the associated morbidity and mortality, particularly in pediatric age.

Objectives: This work aims to provide a critical review of TBM, following the presentation of an illustrative clinical vignette, highlighting the challenges involved in managing these resistant cases in the pediatric age group.

Case Report: Adolescent aged 13, originally from Ukraine, residing in Portugal for 10 years, with a history of recurrent otitis without regular follow-up, pulmonary tuberculosis at the age of 2 treated, and exposure to multidrug-resistant pulmonary tuberculosis from the father, presented with symptoms of headaches, vomiting, and low-grade fever, followed by anorexia and blurry vision. On objective examination, the patient was agitated, followed commands irregularly, exhibited hyperreflexia, and had a broad-based unsteady gait. Cerebrospinal fluid analysis showed pleocytosis with lymphocytosis, increased protein concentration, and decreased glucose concentration, suggesting a diagnosis of meningoencephalitis with an unclear etiology, and empirical therapy was initiated. This was later escalated to first-line anti-tuberculosis drugs due to disease progression, diagnostic tests, and patient history. Ultimately, a positive culture for Mtb resistant to all first-line drugs was obtained, confirming the diagnosis of TB-MDR, and the patient switched to second-line anti-tuberculosis drugs. During the first hospitalization, the symptoms worsened, and imaging studies revealed the development of acute hydrocephalus and cerebral vasculitis in the patient and subsequently became corticosteroid-dependent, as every attempt to taper the dose resulted in clinical and radiological regression (paradoxical reaction), necessitating a dose increment of corticosteroid and initiation of biological therapy.

Conclusion: The TB-MDR remains a complex diagnosis with limited availability of treatment, which can result in a worse prognosis.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculous meningitis; Multidrug-resistant; Pediatric age group

“O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

“The responsibility of the final work is entirely credited to its author, without any responsibility attributed to FMUL for the contents presented within”.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumo | 2 |
| Abstract | 3 |
| Índice | 5 |
| Lista de Abreviaturas e Siglas..... | 6 |
| Introdução – História do conceito de tuberculose meníngea | 8 |
| Caso Clínico | 10 |
| Revisão Bibliográfica | 18 |
| 1. Epidemiologia | 18 |
| 2. Fisiopatologia..... | 21 |
| 3. Apresentação clínica | 25 |
| 4. Diagnóstico | 28 |
| 5. Tuberculose resistente | 38 |
| 6. Tratamento | 42 |
| 7. Prognóstico | 48 |
| 8. Otomastoidite tuberculosa e tuberculose meníngea | 49 |
| Discussão | 52 |
| Conclusão..... | 57 |
| Agradecimentos | 58 |
| Referências bibliográficas | 58 |

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADA: Adenosina deaminase

BAAR: Bacilos álcool-ácido resistentes

BCG: Bacilo de *Calmette-Guérin*

DAMPs: *Damage Associated Molecular Patterns*

DGS: Direção Geral da Saúde

DILI: *Drug induced liver injury*

GCS: Escala de Coma de Glasgow

IFN- γ : Interferão gama

IGRA: *Interferon-Gamma Release Assays*

Interleucina-1 alfa e beta: IL-1 α e IL-1 β

Interleucina 6 e 12: IL-6 e IL-12

LCR: Líquido Céfalo-Raquidiano

Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAMPs: *Pathogen Associated Molecular Patterns*

PAS: Ácido para-aminossalicílico

PCR: Proteína C-Reativa

PNV: Programa Nacional de Vacinação

RM-CE: Ressonância magnética crânio-encefálica

SCPS: Síndrome cerebral perdedora de sal

SDVP: Sistema de derivação ventrículo-peritoneal

SIADH: Síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética

SNC: Sistema Nervoso Central

TAAN: Testes de amplificação de ácidos nucleicos

TARV: Terapêutica antirretroviral

TB: Tuberculose

TBM: Tuberculose meníngea

TB-Hr: Tuberculose resistente à isoniazida

TB-MDR: Tuberculose multirresistente

TB-RR: Tuberculose resistente à rifampicina

TB-XDR: Tuberculose extensamente resistente

TC-CE: Tomografia computadorizada crânio-encefálica

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

TSA: Teste Sensibilidade Antimicrobiana

TST: Teste tuberculínico

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

1id: Administração única diária

Introdução – História do conceito de tuberculose meníngea

Hipócrates foi das primeiras figuras da história a descrever com racionalidade e lógica a Medicina, há cerca de 2 500 anos. Segundo a literatura, as patologias que afetam o Sistema Nervoso começaram a ser descritas durante o século XVII, sendo curioso que estas documentações sejam principalmente em doentes pediátricos: John Paisley em 1734 foi um dos primeiros médicos a associar a clínica de cefaleias, vômitos e alteração do estado de consciência com achados característicos nas respectivas autópsias cranianas, nomeadamente alguma inflamação da dura-máter, plexos coróideus mais fibrosados e alargamento dos ventrículos, preenchidos por “líquido límpido” (Paisley, 1737). Neste seguimento, em 1738, Robert Whytt documentou o agravamento clínico destes doentes, baseando-se em sinais vitais como a regularidade e frequência do pulso arterial, na intensidade das cefaleias e na deterioração do seu estado de consciência, levando a coma e, posteriormente, morte (Breathnach, 2014). Whytt também observou e descreveu quadros de hidrocefalia nas autópsias cranianas que realizou a alguns dos seus doentes com esta clínica de cefaleias, vômitos e alteração do estado de consciência. Já Collinet em 1802 distinguiu “*malignant brain fever*”, uma doença contagiosa que atingia, naquela altura, muitos militares e estava associada a um líquido céfalo-raquidiano (LCR) purulento e ligeiramente hemático, da ventriculomegália observada sobretudo em idade pediátrica, associada a um LCR límpido e, por vezes, ligeiramente hemático, distinguindo assim meningite purulenta de uma forma de meningite que apresentava um LCR límpido e que tinha uma clínica mais grave com alteração do comportamento e cefaleias (Boissier de la Croix de Sauvages, 1768). Collinet descreveu, principalmente em crianças e jovens, a rapidez com que o estado clínico poderia agravar após a instalação deste quadro meníngeo: aumento da intensidade das cefaleias, aparecimento de febre, irritabilidade, pulso irregular, midríase, convulsões, resultando em coma e, posteriormente, morte, sendo que em alguns casos era possível documentar vários quadros semelhantes na mesma família (Boissier de la Croix de Sauvages, 1768). Isidore Bricheteau, em 1814, documentou e associou a clínica destes doentes à presença de cavitações em várias estruturas do sistema nervoso, nomeadamente nas meninges, reconhecidas já no final do século XVIII como tuberculomas, assim como nos pulmões (Bricheteau, 1835). Victor Le Diberder, em 1837, apoiou a teoria da origem tuberculosa

das cavitações do sistema nervoso central (SNC), havendo uma tendência para a distribuição destas na base do crânio e ao longo da artéria cerebral média, e correlacionou as alterações visuais e o coma destes doentes com o aumento de pressão intracraniana pela acumulação de LCR (Diberder, 1837). Por fim, Isidore Valleix, um ano depois, apresentou como diagnóstico a tuberculose meníngea (TBM) para o quadro clínico observado até à data por inúmeros médicos conceituados (Valleix, 1838). Valleix demonstrou que muitos dos doentes pediátricos que faleciam com TBM tinham achados de TB pulmonar e que, em algumas das suas biópsias, foi ainda possível encontrar granulações no peritoneu, associadas também a TB (Valleix, 1838). Armand Trousseau, em 1842, identificou a dificuldade existente em diagnosticar precocemente esta patologia meníngea, alertando para um “choro hidroencefálico” observado na doença avançada, sinal este que não foi referido por mais nenhum autor (Trousseau, 1842). Relativamente aos avanços que contribuíram para o diagnóstico das meningites, em 1882, Vladimir Kernig descreveu um sinal característico da afeção meníngea: o sinal de Kernig, considerado positivo se houver dor ou resistência na extensão passiva das pernas acima dos 135º quando o doente está em decúbito dorsal (Kernig, 1882). Józef Brudziński, alguns anos mais tarde, associou outro sinal típico à meningite: o sinal de Brudziński, em que o médico ao fletir passivamente a cabeça do doente, provoca dor e o doente flete as suas coxas involuntariamente (Brudziński, 1909). Robert Koch também em 1882, descobriu o agente causal desta patologia: o bacilo de Koch, posteriormente identificado como *Mycobacterium tuberculosis* (R. Koch, 2010). Em 1891, Heinrich Quincke desenvolveu a punção lombar, inicialmente como arma terapêutica, mas rapidamente outros médicos se depararam com o potencial diagnóstico desta técnica através de análises microbiológicas e bioquímicas ao LCR (Frederiks & Koehler, 1997).

À data de hoje, diagnosticar precocemente esta patologia continua a ser desafiante pela sua inespecífica sintomatologia inicial, principalmente em idade pediátrica, e também pela maior prevalência de meningite de etiologia bacteriana e viral comparativamente com a TBM. No entanto, a abordagem ao doente com suspeita de TBM tem-se tornado mais holística, tendo em consideração possíveis contactos com casos de tuberculose, viagens, estados de imunossupressão, antecedentes pessoais, entre outros. Com os avanços no diagnóstico e tratamento da TBM, o aparecimento de

estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) com resistências aos antibacilares tornou-se um dos problemas de saúde globais. Perante isto, é importante conseguir um diagnóstico e tratamento atempados e dirigidos.

Com este trabalho pretendo apresentar um caso clínico de tuberculose meníngea multirresistente em idade pediátrica e rever a literatura existente até à data acerca da TBM e dos desafios que esta pode originar em casos mais complexos.

Caso Clínico

Descreve-se o caso de um adolescente de 13 anos, do sexo masculino, natural da Ucrânia e residente em Portugal desde os dois anos. Trata-se de um segundo filho de um casal não consanguíneo. A mãe apresenta antecedentes psiquiátricos de depressão e alcoolismo e o pai faleceu cerca de dois anos antes de causa desconhecida. Fruto de gestação de mais de 36 semanas, com parto de termo eutócico, sem intercorrências no período neonatal. Apresenta antecedentes de TB pulmonar aos 2 anos de idade, diagnosticada na sequência de rastreio por contacto com TB multirresistente (TB-MDR) no pai, tratada com fármacos e duração não conhecidos. Estes dados foram fornecidos pela mãe, sendo pouco fidedignos e incompletos. A destacar igualmente seguimento irregular em Otorrinolaringologia desde os 3 anos por otites de repetição e hipoacusia, tendo desde essa altura descrita retração da membrana timpânica à esquerda, nunca tendo realizado áudio e timpanograma para caracterização destas queixas por perda de seguimento. Apresentava imunizações de acordo com o Programa Nacional de Vacinação (PNV) português, não incluindo BCG, estando em atraso a segunda dose da vacina do Vírus do Papiloma Humano. Residia com a mãe e com a irmã de 14 anos, saudável, numa casa com saneamento básico, sob condições socioeconómicas desfavoráveis. Apresentava absentismo escolar, com referenciação prévia aos serviços sociais.

Apresentou-se na urgência com um quadro de cefaleia frontal, vómitos e febre baixa (temperatura de 37.5°C axilar), seguidos de anorexia e visão turva em ortostatismo com poucas horas de duração. Ao exame objetivo encontrava-se agitado, pálido, com aspeto emagrecido (peso de 38 kg), com pediculose *capitis* e *corporis*, em

mutismo, embora cumprisse ordens de forma irregular. Apresentava também hiperreflexia e uma marcha de base alargada com desequilíbrio, sem outros défices neurológicos focais.

Nesse contexto, foi realizado um estudo etiológico com avaliação analítica, sem alterações de relevo além de hiponatrémia moderada (128 mmol/L). O exame sumário de urina e pesquisa de tóxicos foram negativos. Realizou uma tomografia crânio-encefálica (TC-CE) que objetivou alargamento do sistema ventricular supratentorial, sobretudo dos cornos temporais, bem como discreta componente inflamatória do epítimpano e células mastoideias à esquerda. Foi realizada uma punção lombar para estudo citoquímico, cultural e microbiológico do LCR. O estudo citoquímico do LCR revelou pleocitose (células 456/mm³) com predomínio de linfócitos, aumento da proteinorraquia (279 mg/dL) e diminuição da glicorraquia (37 mg/dL). Foi internado e iniciou empiricamente aciclovir 10mg/Kg/dose e ceftriaxone 100mg/Kg/dia por via endovenosa, pela suspeita de meningoencefalite. Durante a abordagem no serviço de urgência o doente apresentou melhora clínica progressiva com normalização do estado de consciência transitoriamente após punção lombar, mas com manutenção da febre, pelo que o doente foi internado para continuação do estudo etiológico e terapêutica endovenosa.

Por história de contacto com TB-MDR e antecedentes de TB pulmonar, ao 4º dia de internamento admitiu-se provável diagnóstico de TBM multirresistente e alterou-se a terapêutica para esquema com cinco antibacilares: quatro de primeira linha (rifampicina 600mg, pirazinamida 1000mg, isoniazida 300mg e etambutol 800mg) em associação com levofloxacina 750mg, todos em administração única diária (1id), com suplementação com piridoxina. Os exames diretos e bacteriológico do LCR foram negativos, bem como a pesquisa de Mtb por biologia molecular. O diagnóstico de TBM foi confirmado apenas após isolamento do Mtb no exame cultural do LCR ao 28º dia de internamento. A restante investigação complementar não revelou alterações, tendo incluído estudos microbiológicos (hemoculturas e urocultura), serologias infecciosas (Vírus da Imunodeficiência Humana, Bartonella, Coxiella, Toxoplasmose, Hepatite B, Febre Q, Febre escaçonodular, Vírus Epstein Barr, ao qual apresentava infeção prévia, e

Doença de Lyme), teste multiplex de biologia molecular no LCR para agentes de meningite/encefalite (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus grupo B*, *Streptococcus pneumoniae*, *Citomegalovírus*, *Enterovírus*, *Herpes simplex 1 e 2*, *Parechovirus humana*, *Vírus Varicella zoster* e *Cryptococcus neoformans/gattii*), estudo micológico do LCR (direto e cultural), estudo de imunidade (subpopulações linfocitárias, doseamento imunoglobulinas e estudo do complemento), eletroencefalograma, eletrocardiograma, ecocardiograma e ecografia abdominal. O doente realizou também uma radiografia torácica (**Figura 1**) que revelou hipotransparências compatíveis com adenopatias parahilares e granulomas calcificados, sugestivos de achados sequelares de TB pulmonar prévia. O teste *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA) foi positivo, sendo compatível também com este antecedente, no entanto, o teste tuberculínico (TST) foi negativo.

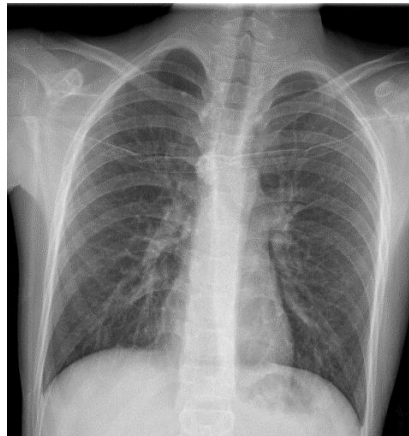


Figura 1. Radiografia torácica com sinais sugestivos de TB passada não ativa: adenopatia calcificada parahilar direita, granulomas calcificados no parênquima pulmonar.

Após um período de apirexia inicial, com manutenção queixas de cefaleia frontal autolimitada e vômitos alimentares esporádicos, ao 15º dia de terapêutica antibacilar o doente voltou a apresentar-se com picos febris e vômitos matinais mantidos associados a um agravamento das queixas de cefaleia e tontura com o ortostatismo, que mantinha desde o início do internamento, pelo que foi realizada uma reavaliação imagiológica que documentou marcada ectasia do sistema ventricular supratentorial e realce leptomeníngeo na região inter-hemisférica anterior e ao nível das cisternas perimesencefálicas (**Figura 2**). Neste contexto, pela suspeita de TBM, foi iniciada corticoterapia sistêmica com prednisolona 40mg/dia e colocada uma derivação ventricular externa (DVE), com melhoria sintomática. Já sob corticoterapia, o doente realizou uma ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) que identificou focos

infracentimétricos de restrição à difusão na vertente posterior esquerda da protuberância, pedúnculo cerebeloso superior, vertente posterior do hipocampo, transição diencefálo-mesencefálica e tálamo ipsilaterais, esta última de maiores dimensões, de provável etiologia vascular no contexto vasculítico infeccioso, e redução dimensional do sistema ventricular supratentorial.

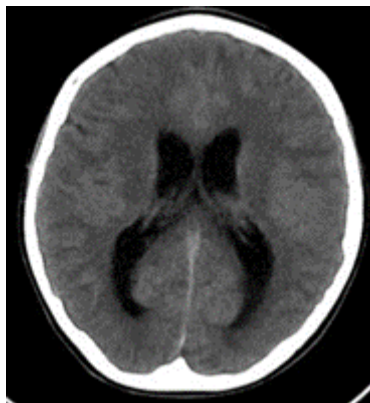


Figura 2. TC-CE com ectasia do sistema ventricular supratentorial e realce leptomeníngeo ao nível das cisternas perimesencefálicas.

Ao 28º de internamento o doente iniciou clínica de hipertensão intracraniana em provável relação com período de disfunção transitória da DVE associado a febre, com posterior período de flutuação do estado de consciência. Nesse contexto, realizou reavaliação imagiológica a documentar hidrocefalia aguda e hiperdensidade das cisternas da base e realizou estudo de eletrofisiologia que viria a revelar alteração da eletrogénese marcada com surtos delta sobrepostos, sem atividade epilética. À avaliação neurológica apresentava sinais neurológicos focais como apagamento do sulco nasogeniano direito, defeito de campo visual à direita, assimetria de força muscular com grau 4 /5 no membro superior e inferior direitos e 5/5 à esquerda. Foi transitoriamente alterada a corticoterapia sistémica para metilprednisolona em dose equivalente à que o doente estava a realizar de prednisolona, tendo apresentado melhoria progressiva com resolução total dos défices focais descritos.

Após 28 dias sob terapêutica com antibacilares de primeira linha obteve-se o resultado da deteção molecular de resistências à isoniazida (mutação no gene *katG*) e rifampicina (mutação no gene *rpoB*), confirmando o diagnóstico de TB-MDR, o que motivou alteração terapêutica para linezolide 400mg 1id, bedaquilina 200mg 1id e cicloserina 250mg 12-12h, mantendo ainda a pirazinamida e a levofloxacina.

Subsequentemente, foram analisados ainda os seguintes genes por técnicas moleculares: *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis* e *inhA*, tendo sido excluída mutação em todos. Após quatro dias de terapêutica, suspendeu-se a cicloserina por efeitos adversos neuropsiquiátricos, nomeadamente alucinações auditivo-visuais, tendo sido substituída por amicacina 600mg 1id. Ao 38º dia de internamento, adicionou-se ao esquema terapêutico etionamida 250mg 12-12h, não iniciado previamente por indisponibilidade deste fármaco até à data. O teste sensibilidade antimicrobiana (TSA), realizado através da cultura que positivou para o Mtb, confirmou, ao 42º dia de internamento, as resistências descritas até à data por estudos moleculares e, ainda, resistência à estreptomicina e pirazinamida, pelo que suspendeu esta última. O exame de deteção molecular de resistências foi negativo para todos os antibacilares de segunda linha.

Após colocação da DVE, foram realizadas novas avaliações seriadas do LCR, que apresentaram melhoria gradual das alterações citoquímicas, sem evidência de crescimento de bactérias ou micobactérias, permitindo, ao 50º dia de internamento, substituição por um sistema de derivação ventrículo-peritoneal (SDVP) dada a dependência da derivação externa, tendo apresentado dois prévios episódios de agravamento clínico no contexto de hidrocefalia aguda por obstrução do sistema com necessidade de revisão do mesmo.

O doente apresentou melhoria gradual da hiponatremia durante o internamento (valor mínimo de Na de 128 mmol/L), tendo sido assumida Síndrome de Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SIADH) por hiponatremia associada a osmolaridade sérica diminuída com diurese aparentemente conservada que resolveu com restrição hídrica e tratamento da doença de base (Na 139 mmol/L à data da alta).

Pelo risco de toxicidade farmacológica com prolongamento do intervalo QT potenciado pela bedaquilina e levofloxacina, foi realizado eletrocardiograma semanalmente que não revelou alterações. Foi igualmente realizada avaliação analítica seriada para monitorização dos efeitos adversos da terapêutica instituída não tendo apresentado alterações de relevo.

Após 2 meses de internamento, pela sua melhoria clínica e laboratorial, o doente teve alta com o diagnóstico de tuberculose meníngea multirresistente complicada de hidrocefalia e vasculite.

Regressa à urgência de pediatria ao fim de 5 dias, a realizar redução gradual da corticoterapia e ainda sob terapêutica antibacilar com levofloxacina, bedaquilina, etionamida e linezolid, com quadro de novo de cefaleia frontal agravada com o ortostatismo, fonofobia, febre, náuseas e vômitos. Ao exame objetivo destacava-se fácies de dor em ortostatismo, aliviado quando em decúbito, sem alterações de novo ao exame neurológico, e perfuração da membrana timpânica esquerda na otoscopia, sem sinais de otorreia ou queixas de otalgias. Neste contexto foram efetuados exames complementares de diagnóstico para excluir disfunção do SDVP. A TC CE estava sobreponível relativamente ao último exame que tinha realizado, tendo-se ajustado a pressão da válvula do SDVP, por suspeita de síndrome de hipotensão de LCR. Ficou internado sob vigilância, tendo-se verificado recrudescimento da febre (apirético desde a admissão) após nova redução da prednisolona para 20mg/dia. Houve necessidade de novo ajuste da pressão da válvula do SDVP após reavaliação imagiológica com TC-CE que identificou ectasia do sistema ventricular e lesões hipodensas capsular direita e tálamo-capsular esquerda, com extensão ao pedúnculo cerebral do mesmo lado, traduzindo-se em hidrocefalia e isquémia por doença vasculítica de novo. Admitiu-se o diagnóstico de reação paradoxal da sua TBM, pelo agravamento clínico e imagiológico aquando do desmame de corticoterapia, sob terapêutica dirigida e evidência de melhoria prévia. Assim, aumentou-se novamente a dosagem da corticoterapia sistémica para prednisolona 30mg 2 vezes por dia e manteve-se a restante terapêutica antibacilar.

Neste segundo internamento, por novo episódio de hiponatrémia (Na 128 mmol/L) associada a poliúria com fração de excreção de sódio aumentada (1.49%), colocou-se a hipótese diagnóstica de síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS), que resolveu com fluidoterapia com NaCl 0.9% e posterior suplementação oral com cloreto de sódio 2g 8/8h.

Ao 17º dia de internamento, por apresentar melhoria clínica e estabilidade imagiológica, o doente e teve alta, mantendo a dosagem de prednisolona com posterior

redução gradual mais lenta, tendo-se mantido sob monitorização clínica e analítica semanal.

Foram objetivados efeitos adversos da corticoterapia, nomeadamente aumento de peso de cerca de 30 kg, catarata subcapsular posterior bilateralmente, fácies em lua cheia e estrias cutâneas.

Três meses depois do último internamento, verificou-se novo agravamento clínico, com cefaleias intensas, vômitos e tonturas com um dia de evolução, motivo pelo qual foi novamente observado na urgência pediátrica. À observação apresentava lentificação psicomotora e ataxia da marcha. Assim, pela suspeita de 2º episódio de reação paradoxal durante o desmame de corticoterapia, nesta altura com redução recente de 10 para 5 mg 1id, o doente foi internado, após exclusão de disfunção do SVDP. A TC-CE evidenciou aumento das áreas de hipodensidade em topografia lentículo-capsular esquerda com extensão ao pedúnculo cerebral esquerdo e mesencéfalo ipsilateral, no corpo do hipocampo ipsilateral, e na circunvolução do cíngulo à esquerda, mostrando um agravamento da vasculite cerebral. Estes resultados apoiavam a hipótese de diagnóstico colocada e motivaram novo aumento da corticoterapia (prednisolona 30 mg de 12/12h) e realização de angio-RM CE que revelou realce leptomeníngeo ao nível das cisternas supraselar e perimesencefálicas (com envolvimento do quiasma ótico), das valas silvicas, fenda interhemisférica anterior, cisterna pré-pôntica e o ângulo ponto-cerebeloso esquerdo, envolvendo os nervos trigémos bilateralmente e complexo vestibulococlear à esquerda, bem como estenoses multifocais em contexto de vasculite (**Figura 3**). Além disso identificaram-se incontáveis áreas milimétricas com realce em anel (**Figura 4**), com aspeto racemoso, sugerindo múltiplos tuberculomas subaracnoideus, confirmando novo agravamento da neuroinflamação no contexto de TBM corticodependente, com desenvolvimento de tuberculomas de novo e agravamento da vasculite. Por TBM corticodependente, com efeitos adversos importantes da corticoterapia e dois episódios de reações paradoxais, em doente com cumprimento de terapêutica antibacilar dirigida, iniciou terapêutica com infliximab endovenoso (5mg/kg às 0, 2 e 6 semanas) para tentativa de controlo do processo inflamatório.

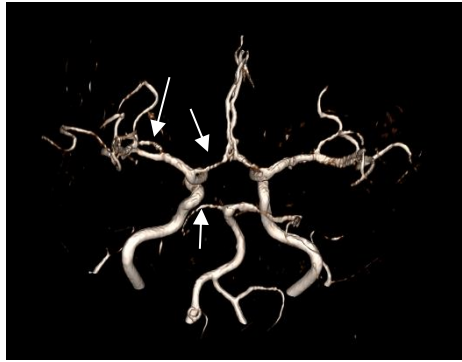


Figura 3. Angio-RM com marcadas irregularidades no calibre das artérias cerebrais anteriores, das artérias cerebrais médias e das artérias cerebrais posteriores (setas).

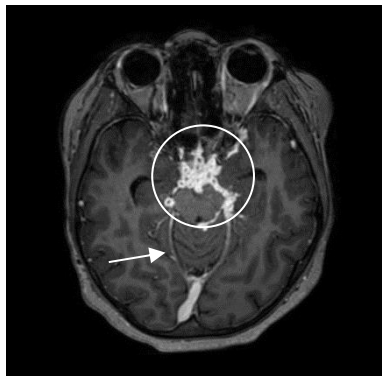


Figura 4. Angio-RM com múltiplos tuberculomas subaracnoideus (círculo) e realce leptomenígeo ao nível das cisternas basais (seta).

No 2º internamento, pela existência de perfuração timpânica bem como referência em TC CE a processo inflamatório do epitémpano e células mastoideias à esquerda, realizou uma TC de ouvidos (**Figura 5**), tendo esta evidenciado esclerose mastoideia e preenchimento de algumas células mastoideias do lado esquerdo, por componente de provável natureza inflamatória, perfuração da membrana timpânica na sua vertente inferior e posterior, componente inflamatória na região anterior do epitémpano com esclerose e aparente espessamento dos ossículos à esquerda, sugerindo otomastoidite de provável etiologia tuberculosa.

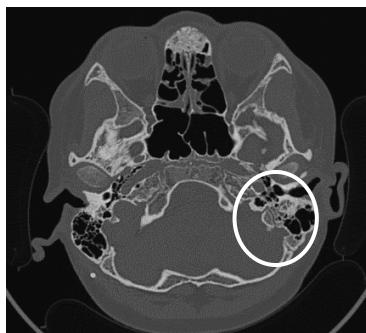


Figura 5. TC ouvidos com esclerose mastoideia e preenchimento de algumas células mastoideias do lado esquerdo, por componente de provável natureza inflamatória, com esclerose e aparente espessamento dos ossículos à esquerda.

Até à data deste trabalho, o doente manteve-se sob levofloxacina 750mg, piridoxina 100mg, etionamida 250mg e linezolid 600 mg (dose ajustada ao peso), tendo cumprido 24 semanas de bedaquilina, estando a cumprir esquema de infliximab, com desmame gradual da prednisolona, sem novos efeitos adversos nem novas reações paradoxais. O doente foi observado pela Otorrinolaringologia, sem relato de novos episódios de otorreia e sem noção de hipoacusia, onde realizou audio e timpanograma, ambos normais, tendo sido proposto para miringotomia com colocação de tubo de ventilação transtimpânico no ouvido esquerdo por manutenção da retração da membrana timpânica deste ouvido. Apresenta também à data da elaboração deste trabalho manutenção de alguns sintomas, nomeadamente, marcha de base alargada com ligeiro desequilíbrio e ainda os efeitos adversos da corticoterapia. É também seguido para vigilância clínica especializada e monitorização de possíveis efeitos adversos terapêuticos nas especialidades de Cardiologia Pediátrica, Oftalmologia, Neuropediatria, Neurocirurgia, Infeciologia Pediátrica, Nutrição e Dietética e Medicina Física e de Reabilitação.

Revisão Bibliográfica

1. Epidemiologia

Em 2022, a TB foi identificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a segunda doença infecciosa com maior taxa de mortalidade a nível mundial com

aproximadamente 1.3 milhões de mortes, sendo a primeira, à data, a infeção COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (*WHO Global tuberculosis report 2023*).

Em 2020, foram notificados 1465 casos de TB em Portugal, sendo que 2,8% do total de casos ocorreram em crianças ou jovens com idade igual ou inferior a 15 anos, com uma taxa de incidência de 4,78 por 100000 no grupo etário dos 0 aos 5 anos (*Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, 2021*). Nesse ano, registou-se apenas um caso de TB grave (TBM) numa criança, sem imunização para BCG (*Bacilo de Calmette-Guérin*), considerando a alteração de uma estratégia de vacinação universal para uma seletiva de grupos de risco, a partir de 2016, nos quais se incluem crianças que vivam ou convivam com pessoas com antecedentes de TB ativa, que sejam naturais de países com elevado risco da doença, que estejam infetados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), que tenham dependência de álcool ou de drogas nos últimos cinco anos, ou que tenham sido reclusas num estabelecimento prisional há menos de cinco anos. A vacina BCG reduz a probabilidade da TB evoluir para formas graves, nomeadamente a meningea. Deve-se, assim, considerando esta modificação no Programa Nacional de Vacinação (PNV), identificar os recém-nascidos elegíveis para que se administre esta vacina no período neonatal. Além disso, é importante manter uma monitorização regular dos casos e uma estratégia de rastreio eficaz, principalmente em crianças com menos de 6 anos (*Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024*).

De destacar que o diagnóstico de infeção por Mtb em idade pediátrica é indicativo de uma transmissão recente, podendo traduzir uma falência do sistema de saúde pública e baixa eficácia dos programas de controlo da doença na comunidade (*Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024*). Em Portugal, em 2021, a maioria dos doentes diagnosticados com TB era do sexo masculino (proporção média masculino/feminino de 1,5/1) e a doença ocorreu maioritariamente entre os 40 e os 65 anos. Em 2020 foram detetados 8 casos de TB-MDR, não havendo desde 2013 registos de casos de Tuberculose extensamente resistente (TB-XDR) (*Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal, 2022*). Apesar da incidência de TB apresentar uma tendência decrescente em Portugal, este continua a ser o país da Europa Ocidental

com taxas de incidência mais elevadas de TB (Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, 2021).

A localização mais frequente da doença continua a ser pulmonar (69,7% dos casos de TB em 2020), no entanto, em Portugal, em 2020, ocorreram 78 casos de formas graves de TB (disseminada, meníngea ou do SNC), representando 5,3% do número total de casos, não existindo, contudo, dados atuais que permitam aferir a prevalência da TBM em Portugal (Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, 2021). A incidência das formas graves de TB em Portugal tem vindo a variar ao longo dos anos, notando-se uma tendência para a diminuição do número de casos, espelhando um maior controlo da disseminação da doença e uma maior sensibilização para a apresentação destas formas de TB (Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, 2021).

A afeção do SNC pelo Mtb corresponde a cerca de 13% dos casos de TB, podendo-se apresentar como meningoencefalite, meningite, encefalite, mielite tuberculosa, tuberculoma meníngeo, abscesso tuberculoso, entre outros, sendo a segunda manifestação extrapulmonar de TB mais comum (Swaminathan & Rekha, 2010). A meningite é a forma mais frequente de TB no SNC (95% dos casos) e corresponde a cerca de 1-5% de todos os casos de TB, sendo a forma mais fatal desta patologia (Yaramiş et al., 1998; Donovan et al., 2020).

Em Portugal, os principais fatores de risco associados às formas graves da doença são a infeção VIH e ser imigrante, este último com uma taxa de notificação 4,3 vezes superior à média nacional e com tendência para um aumento progressivo da proporção de casos. Em 2020, 77,1% dos casos notificados de TB foram testados para VIH e 9% apresentavam coinfeção Tuberculose/VIH, tendo estes doentes um risco 5 vezes superior de evoluir para TB disseminada com envolvimento grave do SNC (Bourgi et al., 2017; Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, DGS, 2021).

2. Fisiopatologia

A patogênese da TBM ainda não é completamente conhecida, apesar de existirem relatos desde o século XVIII da afeção do SNC pelo Mtb. À data sabe-se que o processo infeccioso se inicia quando o hospedeiro inala partículas respiratórias aerossolizadas contendo bacilos, que têm a capacidade de atravessar o epitélio pulmonar e infectar os macrófagos, neutrófilos e células dendríticas alveolares ao serem reconhecidos por estas células do sistema imunitário do hospedeiro. Consequentemente, há secreção por parte destas células de péptidos antimicrobianos, citocinas (como a interleucina-1 alfa (IL-1 α) e beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e 12 (IL-12)), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), quimiocinas (CCL-19 e 21) e prostaglandinas que levam a necrose e apoptose das próprias células imunitárias para proteção do hospedeiro (O'Garra A, et al.,2013). Sob a influência de IL-12 e quimiocinas, as células dendríticas migram para o sistema linfático, nomeadamente para os gânglios linfáticos mais próximos para estimularem a diferenciação de células *T-helper* 1 (Th1). Estas últimas migram para o local da infeção inicial e libertam interferão gama (IFN- γ) e TNF- α , por forma a estimularem um maior número de macrófagos e células dendríticas locais a produzirem mais citocinas e fatores antimicrobianos para um maior controlo da infeção (O'Garra A, et al.,2013). O aumento do processo inflamatório subjacente resulta na formação de granulomas (células imunitárias infetadas por bacilos encapsuladas por uma barreira de linfócitos) nos locais da infeção, que atrasam a replicação dos bacilos, podendo assim levar à latência da infeção com ausência de sintomatologia, considerando que o agente tem a capacidade de sobreviver durante anos no interior destes granulomas e ainda de se replicar nas células que o envolvem. O nódulo de Ghon é um achado típico da TB pulmonar caracterizado por ser um pequeno granuloma pulmonar, justa-pleural, de 1-2mm de diâmetro (Delgado & Bajaj, 2024), a partir do qual os bacilos atingem a via linfática e o gânglio linfático regional dando origem ao complexo primário (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

O risco de adquirir infeção é determinado por fatores como o número de bacilos expelidos, o grau de infecciosidade do caso de TB, a duração e intimidade do contacto e o estado imunitário do indivíduo exposto (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose

em Crianças, 2024). A maioria dos casos latentes não progride para doença, estimando-se que 23% da população mundial apresente TB infecção latente (Kirtane et al., 2021). Geralmente, no centro do granuloma existe necrose e quanto maior a carga de bacilos e a intensidade de hipersensibilidade do hospedeiro, maior a extensão de necrose dos granulomas. Em alguns casos, existe necrose extensa, o centro liquefaz-se e formam-se cavitações macroscópicas, possibilitando a libertação dos bacilos para o epitélio pulmonar circundante (Saldiva et al., 2000). Assim, apesar de menos frequentemente, pode ocorrer desenvolvimento de doença após uma infecção primária (TB doença), nomeadamente em crianças, idosos e indivíduos imunodeprimidos, cujo sistema imunitário não tem uma resposta tão eficaz para interromper este processo, condicionando destruição do epitélio pulmonar, seguindo-se a disseminação dos bacilos para outros órgãos do hospedeiro (Kumar et al., 2010; Coico et al., 2009). Tal como descrito anteriormente, as micobactérias conseguem sobreviver e replicar-se nos macrófagos e nas células endoteliais linfáticas que envolvem os granulomas. O controlo da multiplicação destes bacilos intracelulares depende do desenvolvimento de uma resposta imunitária, cerca de 2-10 semanas depois do contacto inicial, podendo resultar numa de quatro possibilidades: eliminação do microrganismo; infecção; início imediato de doença ativa (doença primária); início de doença ativa muito anos após a exposição (doença por reativação endógena). O risco de progredir de TB infecção latente para TB doença está assim dependente de fatores como a idade (maior risco em crianças < 5 anos), TB infecção recente (< 2 anos), imunodepressão (VIH, corticoterapia, imunomoduladores), desnutrição e presença de comorbilidades (como por exemplo Diabetes *Mellitus*, doença celíaca) (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

A disseminação do Mtb para outros locais, como por exemplo o SNC, é explicada por mecanismos nos quais o bacilo migra através do sistema linfático ou da corrente sanguínea pela sua capacidade de perfuração da parede vascular. Esta capacidade de atravessar o epitélio pulmonar, invadir as células endoteliais vasculares e de se replicar nas células endoteliais linfáticas torna este bacilo capaz de se deslocar para órgãos consideravelmente distantes (Krishnan et al., 2010). O SNC é constituído por duas barreiras vasculares que protegem este órgão vital do influxo de agentes patogénicos:

- 1) Barreira hematoencefálica: constituída essencialmente por células endoteliais microvasculares cerebrais interligadas por *tight junctions* e constituídas por mecanismos de transporte que regulam o influxo e efluxo entre o SNC e o compartimento vascular;
- 2) Barreira hematoliquórica: constituída por células epiteliais coroideias interligadas através de *tight junctions* e pela membrana aracnóideia (Pulzova et al., 2009).

Apesar destes mecanismos protetores do hospedeiro, Mtb tem a capacidade de se aderir e atravessar estas barreiras como por exemplo através do rearranjo da actina - proteína essencial para o movimento celular (Be et al., 2009). Devido à limitada resposta imunitária deste órgão vital, uma vez que o bacilo invade o SNC a sua sobrevivência e replicação estão asseguradas, afetando preferencialmente as células da microglia e menos os astrócitos (tropismo existente para os macrófagos). O envolvimento da microglia induz a produção de várias citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-16) e quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL8 e CXCL10) e através destes mediadores pró-inflamatórios inicia direta ou indiretamente, através do recrutamento dos linfócitos T para o SNC, uma resposta do sistema imunitário que pode resultar em meningite, granulomas (tuberculomas) ou abscessos cerebrais tuberculosos (Davis et al., 2019). Importa também referir que esta afeção do SNC pode ocorrer como doença isolada ou como parte da disseminação da tuberculose pulmonar (Rock et al., 2008).

O envolvimento das meninges foi inicialmente descrito por Rich e McCordock que identificaram em quase todos os casos observados *postmortem* a rotura de um tuberculoma subcortical (*Rich focus*) localizado inferiormente à pia-máter ou adjacente às meninges ou ventrículos, libertando diretamente o exsudado, células infetadas e, conseqüentemente, bacilos para o espaço subaracnoideu, afetando assim qualquer área meníngea por disseminação através do LCR (Donald et al., 2005).

Pela tendência que a TBM tem para afetar regiões basais do SNC, como as cisternas interpeduncular, superior e pôntica, próximas a estruturas de elevada relevância como a hipófise e hipotálamo, esta patologia em cerca de 50% dos casos apresenta-se com determinadas alterações neuroendócrinas e metabólicas, explicadas pelo edema local e infiltração perivascular, de que são exemplos a hiperprolactinemia, a deficiência de gonadotrofinas ou glicocorticóides (More et al., 2017). A hiponatremia pode surgir neste

contexto, sendo que a sua origem tem sido associada principalmente à SCPS e à SIADH, originando piores prognósticos, assim como se à apresentação existir hipoglicemia (Misra et al., 2016). A localização basal preferencial desta patologia tem ainda certas implicações e complicações, nomeadamente (Rock et al., 2008):

- a) Diminuição na reabsorção de LCR e acumulação deste no espaço subaracnoideu pela presença de exsudado inflamatório nas cisternas basais ou junto aos ventrículos, impedindo que este circule, levando, assim, ao aparecimento de hidrocefalia, um achado bastante comum na TBM, principalmente em crianças (Rohlwink et al., 2016). O aumento da pressão intracraniana pelo agravamento da hidrocefalia pode originar um importante compromisso vascular cerebral;
- b) Afeção de vasos de maior calibre que têm origem na base do SNC pode ser explicada através da disseminação da inflamação pela extensão e comunicação das várias cisternas, dando origem a vasculite importante, principalmente dos vasos do Polígono de Willis, sistema vértebro-basilar e das artérias perforantes da artéria cerebral média (Rock et al., 2008). Desta inflamação vascular com envolvimento desde a adventícia dos vasos até ao seu lúmen resulta um compromisso vascular com estenose ou oclusão e consequente isquemia (Lammie et al., 2009);
- c) Compromisso de certos pares cranianos pela isquemia ou até mesmo por compressão direta de certos nervos (Dastur et al., 1995).

Os mediadores inflamatórios têm tido cada vez mais um papel importante como biomarcadores no avanço de estratégias terapêuticas, pois à data de hoje as terapêuticas biológicas já não são usados apenas como última linha ou em casos mais complexos de lesão cerebral. Na TBM, o TNF- α apresenta uma função crucial na resposta imunitária, assim como na ativação do eixo hipotálamo-suprarrenal e na indução de febre, sendo ainda capaz de promover a ativação e movimentação de mais mediadores imunes, aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica (de Vries et al., 1997). Em alguns estudos, a antagonização deste mediador pró-inflamatório aumentou a sobrevivência *in vitro*. Os DAMPs (*Damage Associated Molecular Patterns*) e PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) são dois biomarcadores que quando

interagem tornam o ciclo de destruição celular mais rápido e por isso têm sido desenvolvidos como alvos biológicos no tratamento de várias patologias, com potencial também na TBM (Rohlwink et al., 2017). Também o VEGF (Vascular Endothelial Growth factor) é um indicador útil na TB de doença ativa versus latente e também doença pulmonar primária versus extrapulmonar. Na TBM tem sido um potencial alvo terapêutico, pois altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica (Lange et al., 2016). Van Laarhoven demonstrou que enquanto a maioria dos metabolitos estavam elevados na TBM, as concentrações de triptofano (um aminoácido necessário à biossíntese proteica e precursor de vários metabolitos como a serotonina) eram consistentemente baixas, estando ainda mais diminuídas nos pacientes que sobreviviam (van Laarhoven et al., 2018). Esta associação permitiu aferir o triptofano como mais uma variável de *outcomes* na TBM.

3. Apresentação clínica

A maioria dos jovens imunocompetentes e adultos infetados pelo Mtb não desenvolvem sintomatologia e o risco de progressão para doença é relativamente baixo, correspondendo a 5-10% de risco ao longo da vida (Laycock et al., 2021). No entanto, ao comparar com crianças e doentes imunocomprometidos o risco de progressão pode aumentar para 40-50%, sendo este maior nos primeiros 12 meses após a infeção inicial e sendo a forma pulmonar a apresentação mais comum de doença, responsável por 60-80% dos casos de tuberculose (B. J. Marais et al., 2006). O risco de evolução para formas graves (miliar, disseminada ou meníngea) é mais comum em crianças com idade inferior a 2 anos, ocorrendo em cerca de 10-20% casos de TB nesta faixa etária (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

A meningite é a manifestação mais debilitante da TB e o seu diagnóstico precoce torna-se um desafio pela inespecificidade e forma subaguda com que se pode apresentar. Os primeiros sintomas ou sinais de TBM podem demorar cerca de 2-6 meses a manifestarem-se após a infeção primária e pode desenvolver-se como um quadro de meningite aguda ou crónica.

A apresentação clínica da TBM compreende 3 fases: a fase I que cursa habitualmente com sintomas constitucionais inespecíficos como febre, cefaleias, vômitos, anorexia e irritabilidade; a fase II em que os doentes se podem apresentar com fotofobia, olhar fixo, desvio dos olhos ou nistagmo, paralisia de pares cranianos (III, VI e VII) e irritação meníngea objetivada pelo sinal de Kernig ou o sinal de Brudzinski, sendo estes por vezes difíceis de valorizar e estando ausentes antes dos 12-18 meses; a fase III em que pode existir alteração do estado de consciência com aumento da pressão intracraniana (Sharma et al., 2011). Assim, a apresentação do doente pode variar entre um estado de consciência completamente íntegro com ausência de sinais neurológicos focais e um estado comatoso profundo, com lesão de múltiplos pares cranianos ou até mesmo paraplegia completa num período de dias-semanas pela extensão do quadro inflamatório e infeccioso (Uysal et al., 2001).

Os doentes podem ainda ser classificados em três estádios de gravidade: para o Grau I deverá pontuar 15 na Escala de Coma de Glasgow (GCS) e não apresentar sinais neurológicos focais; para o Grau II deverá pontuar entre 11 e 14 na GCS, ou 15 com presença de sinais neurológicos focais ao exame objetivo; para o Grau III pontua < 10 na GCS, com ou sem sinais neurológicos focais. Uma avaliação neurológica mais grave está associada a pior prognóstico (van Toorn et al., 2012).

Particularmente em idade pediátrica, a TBM pode num curto espaço de tempo manifestar-se com febre, apatia, perda de interesse, perda de apetite, perda de peso ou má progressão estatuto-ponderal, irritabilidade, náuseas e vômitos e dor abdominal (Abdolghader & LeFrock, 1985). Por sua vez, as cefaleias são um sintoma raro nas crianças, sendo que estas apresentam mais frequentemente convulsões (Farinha et al., 2000). Frequentemente, durante a abordagem ao doente com suspeita de meningite, a etiologia bacteriana é a primeira hipótese diagnóstica pela sua maior prevalência em idade pediátrica, estando indicada a administração de terapêutica empírica com antibioterapia (*NICE guideline | Meningitis (Bacterial) and Meningococcal Disease*, 2024). O diagnóstico diferencial perante uma apresentação mais aguda torna-se desafiante nesta faixa etária, principalmente se não existir um contexto epidemiológico que faça suspeitar de etiologia tuberculosa, nomeadamente contacto com caso de

tuberculose, viagem para país endêmico, imunossupressão ou antecedentes de TB. Nas crianças, o contacto próximo com um caso de TB ativa nos últimos 12 meses é um fator epidemiológico bastante relevante para o diagnóstico, dado que em cerca de 50 a 60% das crianças com TBM existe história familiar de TB e a colheita de uma história clínica bem estruturada e completa fará diferença na estratificação da gravidade da doença e caracterização do risco de resistências à terapêutica (Farinha et al., 2000). Importa ter em conta que em 30-60% dos casos de TBM coexiste TB pulmonar ativa (Foppiano Palacios & Saleeb, 2020), daí que seja importante apurar história de tosse seca ou produtiva, dispneia, cansaço ou sudorese noturna. Os recém-nascidos e crianças apresentam uma maior progressão de doença com afeção do SNC e envolvimento meníngeo e, na adolescência, pelo contrário, identifica-se uma maior prevalência de TB primária pulmonar com uma evolução mais indolente, aproximando-se mais da apresentação característica dos adultos (Cruz & Starke, 2007).

Os doentes imunocomprometidos têm um risco mais elevado de infeção por *Mtb*, uma progressão de doença mais rápida pela sua diminuída resposta imunitária, assim como uma maior taxa de mortalidade, como é o caso dos doentes infetados pelo VIH. Relativamente às suas manifestações clínicas e neurológicas, muitos autores descrevem que estas não diferem ao comparar doentes HIV e não-HIV (Thwaites et al., 2005).

A hidrocefalia é o achado mais frequente na TBM, ocorrendo em 80-85% dos casos, por vezes com necessidade de colocação de SDVP (Rajshekhar, 2015). Esta medida cirúrgica também tem aspetos negativos associados dado que cerca de 20-40% destas derivações apresentam complicações após a sua colocação, nomeadamente obstrução, infeção, deslocação ou origem de pseudoquistos abdominais (Rajshekhar, 2015). O desenvolvimento de hidrocefalia está associado a pior prognóstico (van Toorn et al., 2012).

A TBM está em cerca de 54% dos casos associada a alguma disfunção endócrina: défice gonadotrofinas, hiperprolactinemia, défice tirotrófina (TSH), défice de corticotrofina (ACTH) ou défice de hormona do crescimento (GH). Estas alterações endócrinas podem ser associadas principalmente aos infiltrados inflamatórios, edema local e infiltração perivascular nas bases do SNC, nomeadamente próximo ao

hipotálamo e hipófise (More et al., 2017). A hiponatremia (sódio sérico < 135 mmol/L) é também uma complicação frequente em doentes com quadros neurológicos graves, nomeadamente na TBM (44.7% dos casos), tendo como principais etiologias a SIADH, na qual há uma libertação exagerada da hormona anti-diurética, com diminuição do débito urinário e aumento do volume intravascular, e a SCPS, caracterizada por um estado hipovolémico associado a um aumento do débito urinário (Misra et al., 2016). Ambas as condições apresentam baixa osmolaridade sérica com osmolaridade urinária e excreção urinária de sódio aumentadas, podendo inicialmente ser desafiante distinguir as duas identidades. Perante um quadro de hiponatremia importa também excluir outras causas como défices nutricionais por défice de aporte ou perdas recorrentes, fármacos (como benzodiazepinas ou diuréticos), insuficiência renal, hepática, cardíaca, suprarrenal ou tiroideia. Para a SIADH, a restrição de fluidos é a primeira opção terapêutica, já para a SCPS o raciocínio é o oposto, podendo ser necessário instituir fluidoterapia e/ou suplementar com cloreto sódio oral (Misra et al., 2016).

4. Diagnóstico

A TB na idade pediátrica é um desafio diagnóstico porque apresenta características muito particulares no que respeita à grande variabilidade clínica, aos distintos períodos de incubação, à natureza paucibacilar da doença na criança e à dificuldade na obtenção de amostras clínicas adequadas para diagnóstico microbiológico (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). Na prática clínica, a abordagem diagnóstica deverá ser sistematizada em 3 etapas: anamnese e exame físico completos; estudo imagiológico; investigação para identificação/isolamento do agente (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

Atualmente, o método de diagnóstico *gold standard* da TBM é o isolamento do Mtb em cultura. Apesar de ser uma doença de notificação obrigatória, de base clínica, a confirmação bacteriológica da TB é essencial para a monitorização da doença e para o conhecimento do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. Apesar da elevada prevalência desta doença, até à data não existe nenhum método de diagnóstico com alta sensibilidade e especificidade que permita rapidamente detetar o agente Mtb (Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, 2021).

Inicialmente, a suspeita de TBM coloca-se perante manifestações clínicas típicas de meningite (apresentação subaguda de febre, cefaleia, rigidez da nuca e náuseas e vômitos) e fatores epidemiológicos que favoreçam a hipótese de origem tuberculosa, como por exemplo antecedentes de tuberculose pulmonar, exposição conhecida a este agente, viagem ou residência em zonas endêmicas de TB, entre outros. Estes casos suspeitos são posteriormente classificados como possíveis ou prováveis conforme os critérios presentes (características do LCR ou neuroimagem), sendo que apenas a visualização em microscopia, técnica molecular de detecção de material genético ou crescimento em cultura do agente *Mtb* vai confirmar TBM (S. Marais et al., 2010).

Como podemos verificar na **Tabela 1**, na literatura existem alguns modelos de diagnóstico para a TBM propostos por diversos autores, no entanto estes são variáveis entre si e por vezes não distinguem os doentes entre casos confirmados, prováveis ou possíveis de TBM, sendo que alguns modelos são aplicáveis tanto a adultos como crianças.

Segundo S. Marais et al., os principais critérios de diagnóstico para a TBM devem dividir-se de um modo uniforme em (S. Marais et al., 2010):

i) Clínica:

A TBM tem várias formas de apresentação clínica, sendo maioritariamente constituída por sintomas e sinais inespecíficos de meningite, principalmente nas fases iniciais da doença (Kumar et al., 1999). Para este critério de diagnóstico são valorizados quer os sintomas de envolvimento sistémico como febre, letargia, tosse, suores noturnos, perda de peso e perda de apetite, quer de envolvimento neurológico como cefaleias, rigidez da nuca, alteração do estado de consciência, sinais neurológicos focais, crises convulsivas, fotofobia e paralisia de pares cranianos (Girgis et al., 1998; van Well et al., 2009). Relativamente à instalação da sintomatologia, esta pode durar entre 5-30 dias e não difere nos pacientes com infeção VIH (Thwaites et al., 2005). Alguns autores defendem que este extenso período temporal pode ser considerado um fator

a favor da etiologia tuberculosa, considerando que a apresentação das outras formas de meningite é mais aguda (Kumar et al., 1999). Perante suspeita, o rastreio de TB nesta idade assume elevada importância, uma vez que as crianças constituem possíveis reservatórios da doença no futuro (Silva et al., 2013).

| Modelos com critérios aplicáveis a adultos e idade pediátrica: |
|---|
| <p>Nagesh Babu (2008)</p> <p>A) Clínica: febre, cefaleia, sinais meníngeos ou outras manifestações clínicas de meningite durante as passadas 2 semanas</p> <p>B) Líquido Cefalorraquidiano: pleocitose (> 20 células/microlitro); > 60% Infóctos; > 1g/L proteína LCR; plasma < 0,6</p> <p>C) Critérios suporte: isolamento do Mtb de um sítio que não do LCR; achados na radiografia tórax de tuberculose pulmonar (padrão retículo nodular nos lobos superiores com ou sem cavitações); hidrocefalia em TC CE</p> <p>D) Culturas microbiológicas e micológicas negativas</p> <p>Caso provável: critério A + B + C e/ou D</p> |
| <p>Rafi (2007)</p> <p>A) Clínica: cefaleia, febre e vômitos durante mais de 3 semanas</p> <p>B) LCR: pleocitose e aumento da proteinorráquia</p> <p>C) Imagiologia: exsudado basal com ou sem hidrocefalia</p> <p>Caso confirmado requer confirmação em cultura e tuberculose meníngea clínica (A + B + C)</p> |
| <p>Critérios aplicáveis apenas em idade pediátrica</p> |
| <p>Van Well (2009)</p> <p>Caso confirmado: isolamento no LCR do agente Mtb</p> <p>Caso provável: sinais clínicos de meningite + achados característicos no LCR (macroscopicamente límpido, pleocitose, aumento proteinorráquia e diminuição da glicorráquia) + 2 ou mais dos seguintes critérios:</p> <p>A) Recente perda de peso</p> <p>B) Contacto domiciliar com caso tuberculose provável</p> <p>C) TC CE compatível com tuberculose meníngea</p> <p>D) Radiografia tórax compatível com tuberculose primária</p> <p>E) Prova de tuberculina positiva</p> <p>F) Outras amostras clínicas positivas para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)</p> |
| <p>Andronikou (2006)</p> <p>A) Clínica: Contacto domiciliar com caso tuberculose provável; Prova de tuberculina positiva (> 15mm); clínica neurológica (depressão estado consciência, sinais neurológicos focais, aumento pressão intracraniana, crises convulsivas, rigidez da nuca, fotofobia ou cefaleia); envolvimento sistémico (febre, suores noturnos, tuberculose pulmonar, tuberculose abdominal ou evidência de envolvimento extra-neurológico); sintomas por > 48h</p> <p>B) LCR: pleocitose com predomínio de linfócitos; aumento proteinorráquia, diminuição glicorráquia, cloreto < 120 mmol/L, cultura positiva, visualização do BAAR</p> <p>Caso confirmado: culturas positivas do LCR para tuberculose</p> <p>Caso provável: clínica neurológica + 2 critérios de A + 3 critérios de B</p> |
| <p>Saitoh (2005)</p> <p>A) Pleocitose no LCR + 1 ou mais dos seguintes critérios</p> <p>i) Cultura LCR positiva para organismos do complexo M. tuberculosis (Mtb ou Mycobacterium bovis)</p> <p>ii) PCR de Mtb positivo no LCR</p> <p>iii) Amostra de LCR positiva para bacilo álcool-ácido resistente</p> <p>iv) Aspiado gástrico positivo para Mtb em cultura ou amostra BAAR</p> <p>v) Prova tuberculina positiva + evidência clínica de TBM, incluindo achados em TC ou contacto domiciliário com casos conhecidos ou suspeitos de tuberculose</p> |

Tabela 1. Modelos de diagnóstico da TBM propostos por vários autores. Adaptado de Silva et al., 2013.

Atualmente existem dois testes imunológicos que são frequentemente utilizados no rastreio da infecção por Mtb e devem ser incluídos nos critérios clínicos:

- O teste tuberculínico (TST) é um teste cutâneo que consiste na administração intradérmica, no terço médio do antebraço esquerdo, do antígeno tuberculina do Mtb. A leitura da reação deve ser feita às 72 horas (reação de hipersensibilidade retardada), medindo o diâmetro transversal da induração (não o eritema) com o auxílio de uma régua transparente e o registo desta deve ser feito em milímetros. Consideram-se, assim, de acordo com o estado vacinal com BCG, resultados positivos quando (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024):

- Não vacinado e idade ≤ 6 anos ou imunodeprimido: induração ≥ 5 mm;
- Nos restantes casos, independentemente da idade: induração ≥ 10 mm;
- Presença de flictenas ou ulceração locais.

Neste teste, através da administração do antígeno cria-se uma reação imunológica em consequência da chamada ao local de infeção de linfócitos T, com produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). A sensibilidade deste teste varia entre 33-96%, sendo maior nas populações não vacinadas e tem uma especificidade de 63% (Santos et al., 2014). A sua especificidade é influenciada pelas reações imunitárias cruzadas pela vacina da BCG realizada nos primeiros dias de vida de forma seletiva em alguns recém-nascidos, dando origem a um risco aumentado de falsos positivos, assim como nos casos de infeção por micobactérias não tuberculosas (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). O risco de se obter um falso negativo é elevado nos seguintes casos: recém-nascido; contacto com TB há menos de 2 meses; TB muito aguda, grave ou disseminada; infeção por VIH ou outra imunodeficiência; infeção viral há menos de um mês; infeções bacterianas graves; vacinação recente com vírus vivos há menos de um mês; défices nutritivos e metabólicos; terapêutica

imunossupressora; erros na técnica/leitura (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024);

- O IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) baseia-se na deteção e quantificação em amostras de sangue de IFN- γ produzido por linfócitos T que tenham sido estimulados por antígenos do Mtb não presentes na estirpe vacinal nem na maior parte das micobactérias não tuberculosas. Apresenta uma sensibilidade superior a 70% e especificidade de superior a 95%, dependendo do tipo de IGRA utilizado (QuantiFERON ou T-SPOT.TB) (Pai et al., 2008). A utilização do IGRA pode ajudar a distinguir TB infeção/latente, que ocorre num indivíduo assintomático sem evidência de doença que evidencia contacto com o bacilo com TST e IGRA positivos, de reação cruzada com a BGC (TST positivo e IGRA negativo). Nenhum dos dois testes consegue distinguir entre TB infeção/latente e TB doença (que ocorre na presença de sinais e sintomas compatíveis e/ou alterações em exames de imagem) e são necessários meios complementares de diagnóstico adicionais para diagnosticar TB doença (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). Nos doentes com infeção VIH é importante realçar que o número de falsos negativos neste teste aumenta com a diminuição da contagem de células CD4 (Aichelburg et al., 2009).

A resposta ao tratamento foi muitas vezes incluída nos critérios clínicos de vários modelos de diagnóstico, no entanto, segundo S. Marais et al., por existirem muitas vezes reações paradoxais (agravamento clínico ou imagiológico do doente após início de terapêutica tuberculostática) e por muitos doentes com TBM não responderem à terapêutica antibacilar por várias resistências existentes este ponto não deverá ser incluído neste critério de diagnóstico (S. Marais et al., 2010).

ii) Líquido Cefalorraquidiano

Perante a suspeita de meningite, as características do LCR podem fornecer inúmeros dados para o diagnóstico, dependendo do tipo de análise aplicada: análise macroscópica, micobacteriológica, bioquímica ou celular. É

necessário ter em consideração as indicações para realização de uma TC-CE previamente à punção lombar, nomeadamente trauma crânio-encefálico, sinais neurológicos focais, convulsão, aumento da pressão intracraniana e alteração do estado de consciência de modo a evitar complicações.

Existem algumas características bioquímicas do LCR que devem fazer suspeitar de TBM, no entanto, estas não são absolutas e podem variar ao longo da instalação da doença. Na TBM o líquido tem geralmente um aspeto límpido (80-90% casos), com pleocitose (5-1000 células/mm³) com predomínio linfocitário (> 50%) em cerca de 30-90% dos casos, aumento da proteinorráquia e diminuição da glicorráquia em cerca de 95% dos casos (rácio glucose LCR/plasma < 50%) (Foppiano Palacios & Saleeb, 2020). Inicialmente pode-se verificar um predomínio de neutrófilos no líquido, estando associado a um melhor prognóstico (Jeren & Beus, 1982). A única diferença a ter em consideração nos doentes com infeção VIH é uma redução do número de leucócitos no LCR (Cecchini et al., 2009).

A determinação da atividade enzimática da adenosina deaminase (ADA), pertencente aos linfócitos T, no LCR é também útil para apoiar a hipótese de TBM, dado que os doentes apresentam valores de ADA aumentados (> 10 U/L) pela ativação dos linfócitos T. A baixa atividade desta enzima pode assim ser útil na exclusão do diagnóstico de TB, considerando que apresenta uma sensibilidade de 89% e especificidade de 91% (Pormohammad et al., 2017).

A cultura do LCR apresenta uma maior sensibilidade (50-70%) que a microscopia direta através do método de Ziehl-Neelsen (8-20%) para a deteção do agente *Mtb*, mas o tempo até ao resultado definitivo desta primeira técnica pode contribuir para o atraso no diagnóstico (tempo de espera pode ser até 60 dias para se obter um resultado positivo) e conseqüentemente aumento da mortalidade (Cao et al., 2023). Considerando o carácter paucibacilar da TB em idade pediátrica, importa destacar que a microscopia direta é positiva em apenas 1% das crianças entre os 0 e 4 anos, 14% entre os 5 e os 14 anos e nem sempre se vai conseguir fazer um isolamento cultural (Kunkel et al., 2016). Apesar da

sensibilidade das duas técnicas ser reduzida, foi comprovado que a partir da quarta punção lombar a sensibilidade da microscopia aumenta para 87% e da cultura para 83%, aumentando a probabilidade de se confirmar a suspeita diagnóstica (Thwaites et al., 2004). A especificidade destas duas técnicas é de 100% (Cao et al., 2023). Sempre que existe isolamento em cultura, deve proceder-se à correta identificação da espécie e realizar TSA para os antibacilares de primeira linha.

Além da microscopia direta e isolamento cultural, existem ainda testes moleculares de diagnóstico que permitem detetar o Mtb. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), como a Proteína C-Reativa (PCR) utilizada nos testes Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra, são uma técnica molecular de diagnóstico para deteção de RNA e DNA de agentes infecciosos em 24-48h. O Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra detetam resistência à rifampicina e apresentam uma sensibilidade superior a 80% em amostras com baciloscopia positiva e cerca de 70% em amostras com baciloscopia negativa, e valores de especificidade superiores a 96% (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis*, 2021). O Xpert MTB/XDR deteta resistência à isoniazida, às fluoroquinolonas, aos antibióticos injetáveis de segunda linha e à etionamida. Assim, os TAAN permitem a identificação molecular do Mtb de uma forma mais rápida e ainda detetam mutações responsáveis pela resistência aos principais antibacilares (Horne et al., 2019). Com base nestes factos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os TAAN sejam realizados em todos os doentes com suspeita de TB (pulmonar ou extra-pulmonar), sendo preferencialmente o teste inicial para o diagnóstico de TB (*WHO Operational Handbook On Tuberculosis*, 2021). Esta abordagem permite a celeridade na confirmação da doença em amostras paucibacilares, no entanto esta técnica não substitui o exame direto e cultural e os resultados devem ser interpretados em conjunto com estes exames e com a clínica (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

Pela rápida identificação de resistências, os TAAN são obrigatórios nos indivíduos com fatores de risco para tuberculose multirresistente (TB-MDR), nomeadamente na presença de pelo menos uma das seguintes situações: história prévia de TB submetida a tratamento; contato com doente com TB-MDR; toxicodependentes; doentes com infeção por VIH; reclusos; profissionais de saúde; imigrantes de países de elevada prevalência de tuberculose multirresistente (Manual de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas - Recomendações. DGS, 2020).

Perante um possível caso de TB-MDR, deve também ser solicitado um TSA e teste molecular de resistências aos antibacilares de segunda linha terapêutica e sequenciação genómica (Manual de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas- Recomendações. Direção Geral da Saúde, 2020).

Após diagnóstico inicial confirmado (com resultado de sensibilidade aos antibacilares), a monitorização do caso pode ser apenas feita com exame microscópico e inoculação em meios de cultura sólidos (Sanchini et al., 2014). Os TAAN não devem ser utilizados para monitorização dos casos dado que o DNA do Mtb pode permanecer detetável até 6-12 meses após tratamento (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

iii) Imagiologia

A neuroimagem como a TC e a RM-CE têm um papel importante no diagnóstico da infeção por Mtb. A hidrocefalia e a hiperdensidade meníngea basal (sem contraste administrado) identificadas em TC-CE são os sinais mais comumente associados à TBM, sendo este último a característica imagiológica mais específica associada à TBM (Andronikou et al., 2004). No entanto, não são necessárias alterações neuroimagiológicas para confirmar este diagnóstico, dado que a prevalência destas características é diretamente proporcional à gravidade da patologia (Ozateş et al., 2000).

De acordo com a literatura, cerca de 80% das crianças com TBM apresenta hidrocefalia, 75% realce meníngeo basal (**Figura 6**), 8-44% áreas

de isquemia e 8-31% tuberculomas (S. Marais et al., 2010). Os tuberculomas são lesões isodensas com realce periférico em anel, circulares, com cerca de 1-5 cm, com ou sem edema peri-lesional, que podem ser assintomáticas ou causar sintomas relacionados com efeito de massa, como por exemplo alterações da acuidade visual, obstrução à circulação do LCR ou até mesmo convulsões (Marais et al., 2020). Nos adultos é mais comum a localização supratentorial para desenvolvimento de tuberculomas, ao contrário da idade pediátrica em que estas lesões se distribuem predominantemente infratentorialmente (S. Marais et al., 2020). As áreas de isquemia estão geralmente associadas a quadros vasculíticos, um achado típico na TBM presente em cerca de 60% dos casos, com afeção principalmente das artérias perforantes da circulação cerebral anterior e posterior, estando em relação direta com a gravidade e extensão do quadro e associada a piores prognósticos (Vanjare et al., 2021).

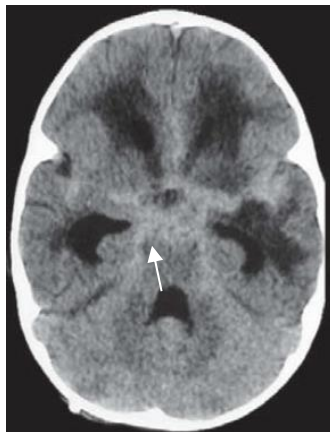


Figura 6. TC-CE com realce meníngeo basal (setas) na ausência de contraste endovenoso. Fonte: Andronikou et al., 2004

A RM-CE apresenta, no entanto, maior sensibilidade, pela alta resolução desta técnica, para detetar alterações neurológicas, nomeadamente hiperdensidade meníngea, edema difuso ou localizado, enfartes corticais e subcorticais e tuberculomas, principalmente se estas lesões envolverem o tronco cerebral (Wasay et al., 2003). É importante ter presente que, mesmo sob tratamento adequado e terapêutica corticosteroide adjuvante, estas lesões neurológicas podem permanecer durante vários anos (Gupta et al., 2003).

Alguns autores descrevem ainda que os doentes com co-infecção VIH apresentam menor prevalência de hidrocefalia e realce meníngeo basal, mas maior prevalência de enfartes, atrofia cerebral e lesões com efeito de massa (van der Weert et al., 2006). No entanto, nestes doentes é importante excluir outras hipóteses de diagnóstico que possam apresentar características imagiológicas semelhantes, nomeadamente meningite criptocócica, encefalite por citomegalovírus, toxoplasmose, sarcoidose ou linfoma.

Além da neuroimagiologia, a radiografia torácica pode ser um recurso útil no estudo etiológico da meningite, pois esta tem alterações como consolidações, cavitações, padrões intersticiais, adenopatias hilares ou mediastínicas em cerca de 50% dos doentes com TBM, podendo demonstrar TB pulmonar ativa ou latente (Uysal et al., 2001).

Resumindo, os casos de TBM podem ser classificados em confirmado, provável ou possível conforme os critérios clínicos, laboratoriais ou imagiológicos que estejam presentes, enumerados na **tabela 2** (S. Marais et al., 2010):

1. Tuberculose meníngea confirmada: o diagnóstico é feito se, através de uma amostra de LCR, é visualizado microscopicamente o bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) ou uma cultura é positiva para Mtb ou o Mtb é detetado por técnica molecular (por exemplo PCR), num doente cujos sintomas e sinais são sugestivos de doença;
2. Tuberculose meníngea provável: para este diagnóstico o doente deverá ter no mínimo 10 pontos (sem neuroimagiologia), sendo os sintomas e sinais sugestivos de doença ou mais de 12 pontos (com neuroimagiologia), excluindo outros diagnósticos diferenciais mais prevalentes;
3. Tuberculose meníngea possível: o doente deverá ter 6-9 pontos (sem neuroimagiologia) ou 6-11 pontos (com neuroimagiologia), excluindo outros diagnósticos diferenciais mais prevalentes.

| | |
|---|-------------------------|
| Clínica: | Máximo score = 6 pontos |
| Sintomas com duração > 5 dias | 4 |
| Um ou mais dos seguintes sintomas: perda peso (ou difícil ganho ponderal em crianças), suores noturnos ou tosse persistente há > 2 semanas | 2 |
| História de contacto recente (ou no último ano) com caso de tuberculose pulmonar ou com prova da tuberculina positiva ou IGRA positivo (crianças < 10 anos) | 2 |
| Défice neurológico focal (excluindo paralisia nervos cranianos) | 1 |
| Paralisia nervos cranianos | 1 |
| Alteração estado de consciência | 1 |
| Líquido Cefalorraquidiano: | Máximo score = 4 pontos |
| Aparência límpida | 1 |
| Pleocitose (células 10-500/ μ L) | 1 |
| Predominância de linfócitos (> 50%) | 1 |
| Proteinorráquia > 1g/L | 1 |
| Rácio glicose LCR/glicose Plasma < 50% ou Glicorráquia < 2.2 mmol/L | 1 |
| Neuroimagemologia: | Máximo score = 6 pontos |
| Hidrocefalia | 1 |
| Aumento do realce meníngeo | 2 |
| Enfarte | 1 |
| Tuberculoma | 2 |
| Hiperdensidade basal pré-contraste | 2 |
| Outra evidência de Tuberculose: | Máximo score = 4 pontos |
| Radiografia de Tórax sugestiva de tuberculose ativa (Sinais de tuberculose = 2; Tuberculose miliar = 4) | 2 / 4 |
| Evidência de tuberculose extra-SNC por TC / RMN / Ecografia | 2 |
| Identificação do BAAR ou cultura positiva para Mtb numa amostra extra-SNC (expetoração, nódulo linfático, lavagem gástrica, urina, hemocultura) | 4 |
| Teste de amplificação ácidos nucleicos de uma amostra extra-SNC positivo | 4 |
| Exclusão de diagnósticos alternativos serologicamente, histopatologicamente ou microbiologicamente | |

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de TBM possível ou provável. Adaptado de S. Marais et al., 2010.

Assim, o diagnóstico e a decisão de iniciar tratamento é, por vezes, baseada na conjugação de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e imagiológicos, no entanto a procura do agente deve ser exaustiva antes de iniciar tratamento para a TBM (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

5. Tuberculose resistente

A tuberculose resistente continua a ser uma crise de saúde pública e uma ameaça à segurança da saúde global. Na **tabela 3** podemos verificar a mais recente classificação

proposta pela WHO para os vários tipos de resistências do Mtb (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022*).

| | |
|--|--|
| Resistência à isoniazida (TB-Hr) | Tuberculose causada por estirpe de Mtb com resistência isolada à isoniazida, mas sensível à rifampicina; |
| Resistência à rifampicina (TB-RR) | Tuberculose causada por estirpe de Mtb resistente à rifampicina. Estas estirpes podem ser sensíveis ou resistentes à isoniazida (TB-MDR); |
| Tuberculose multirresistente (TB-MDR) | Tuberculose causada por estirpe de Mtb resistente a, pelo menos, isoniazida e rifampicina; |
| Tuberculose extremamente resistente (TB-XDR) | Pré-TB-XDR: Tuberculose causada por estirpe de Mtb que cumpre critérios de TB-MDR ou TB-RR e que adicionalmente, apresenta resistência a uma quinolona; |
| | TB-XDR: Tuberculose causada por estirpe de Mtb que cumpre critérios de TB-MDR ou TB-RR e que adicionalmente, apresenta resistência a uma quinolona e a, pelo menos, a mais um dos seguintes fármacos: linezolida ou bedaquilina. |

Tabela 3. Tipos de resistências do Mtb à terapêutica antibacilar. Adaptado de WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022.

Segundo a análise estatística da DGS, em 2021 75,4% dos casos confirmados em Portugal apresentaram suscetibilidade aos antibacilares de primeira linha. Em 2020, a resistência à isoniazida em conjunto com outras resistências ou isolada ocorreu em 6% e 2,1% dos casos, respetivamente. Em 2020, foram documentados 8 casos de TB-MDR e entre 2013-2020 não foi descrito nenhum caso em Portugal de TB-XDR (Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, DGS, 2023).

O tratamento da TB tem-se tornado cada vez mais desafiante pela constante emergência de novas estirpes resistentes, tornando-se difícil acompanhar esta capacidade de mutação genética pelo Mtb, conseguida através de polimorfismos de nucleótido único, polimorfismos multinucleótidos e rearranjos nos genes que codificam os alvos farmacológicos (A. Koch et al., 2018). A probabilidade de estarmos perante uma estirpe resistente à terapêutica deve ser avaliada *ab initio* e com base em alguns aspetos da história clínica, nomeadamente: tratamento antibacilar prévio do doente, possível exposição a um caso de TB resistente, prevalência de resistência a fármacos na

comunidade ou fraca resposta ao tratamento antibacilar atual (Bhasin et al., 2020). Os doentes com tuberculose resistente (TB-RR/MDR/XDR) ou com grande probabilidade de a ter devem ser tratados com esquemas terapêuticos individualizados, contendo antibacilares de segunda linha e complementares, baseado na confirmação dos padrões de suscetibilidade a fármacos e nas orientações existentes.

A sequenciação do genoma permite prever um perfil de resistência *in silico*, isto é, detetar mutações em genes responsáveis pela aquisição da resistência através de testes moleculares. Com esta abordagem molecular é possível prever rapidamente resistências da estirpe de Mtb, após isolamento cultural, em detrimento do tempo necessário para um TSA completo, permitindo a adequação terapêutica precocemente.

Em idade pediátrica as resistências são geralmente resultado de transmissão de estirpes de Mtb resistentes, ao contrário dos adultos que geralmente adquirem resistência durante o tratamento (Buonsenso et al., 2023). De facto, durante o ciclo de tratamento da TB, podem-se desenvolver resistências adquiridas através de mutações cromossómicas nos genes que codificam alvos dos antibacilares por vários motivos, nomeadamente incumprimento da terapêutica, dosagem inadequada ou ciclos muito longos de tratamento. Estas resistências são transmissíveis e podem estender-se a vários antibacilares, sendo que as mutações do Mtb incidem principalmente nos processos de síntese da parede celular, sendo um dos componentes o ácido micólico, nos processos de síntese de RNA e DNA ou na transcrição de enzimas do Mtb essenciais à atuação dos antibacilares (A. Koch et al., 2018). Na **tabela 4** podemos rever quais os genes cujas mutações conferem resistência aos vários antibacilares descritos até à data (A. Koch et al., 2018). Nesta tabela também é possível observar que uma mutação num gene do Mtb pode conferir resistência a vários fármacos quer da mesma classe (como por exemplo o gene *rrs*) quer de classes diferentes (como por exemplo o gene *Rv0678*), devido ao fenómeno de resistência cruzada. No primeiro caso, tal é possível dado que os agentes de uma classe estão quimicamente relacionados e partilham alvos moleculares/mecanismo de ação. Já no segundo caso, este fenómeno não está tão bem explicado na literatura, mas acredita-se que seja também por partilha intrínseca de alvos

celulares, como é o caso da bedaquilina e da clofazimina, em que ambas atuam na membrana celular do Mtb (Hartkoorn et al., 2014).

| Fármaco | Mecanismo de ação | Genes do Mtb nos quais mutações conferem resistência à terapêutica |
|--|---|--|
| Isoniazida | Inibição da síntese de ácido micólico | <i>katG, inhA</i> |
| Pirazinamida | Disrupção da homeostase de energia | <i>pncA, rpsA, panD</i> |
| Etambutol | Inibição da síntese de arabinogalactano | <i>embB, ubiA</i> |
| Rifampicina | Inibição da síntese de RNA | <i>rpoB</i> |
| Levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina | Inibição da síntese de DNA | <i>gyrA, gyrB</i> |
| Canamicina e amicacina | Inibição da síntese proteica | <i>rrs, eis, whiB7</i> |
| Capreomicina | Inibição da síntese proteica | <i>rrs, tlyA</i> |
| Estreptomicina | Inibição da síntese proteica | <i>rpsL, rrs, gidB</i> |
| Clofazamina | Disrupção do metabolismo de energia | <i>Rv0678</i> |
| Linezolid | Inibição da síntese proteica | <i>rrl, rplC</i> |
| Cicloserina | Inibição da síntese de peptidoglicano | <i>alr, ddl, cycA</i> |
| Terizidona | Inibição da síntese de peptidoglicano | <i>alr, ddl, cycA</i> |
| Etionamida e proteonamida | Inibição da síntese de ácido micólico | <i>etaA/ethA, ethR, inhA</i> |
| Bedaquilina | Inibição da homeostase de ATP | <i>atpE, Rv0678</i> |

Tabela 4. Identificação dos genes do agente Mtb que quando mutados conferem resistência à terapêutica antibacilar. Adaptado de A. Koch et al., 2018.

6. Tratamento

Os princípios básicos do tratamento da TBM são comuns à TB pulmonar. No entanto, o envolvimento do SNC determina especificidades terapêuticas, nomeadamente quanto à sua duração ou à necessidade de corticoterapia. O objetivo deste tratamento é eliminar a infeção e em alguns casos evitar o aparecimento de complicações, como hidrocefalia ou aumento da pressão intracraniana.

Após vários anos de tentativas sem sucesso de uso de antibióticos como a penicilina na TB pulmonar, em 1945 foi anunciado pela primeira vez o benefício de um antibiótico no tratamento desta patologia: a estreptomicina. Simultaneamente foi desenvolvido o ácido para-aminosalicílico (PAS), mas rapidamente estes dois antibióticos tornaram-se recursos limitados pelo desenvolvimento de resistências do Mtb quando utilizados isoladamente, além dos vários efeitos adversos que provocavam (Hinshaw et al., 1946). Em 1952, iniciou-se uma nova era de tratamento da TB com o desenvolvimento da isoniazida, um fármaco eficaz, seguro e bem tolerado pelos doentes. Surgiu, assim, o conceito de terapêutica tripla: isoniazida e PAS durante 18-24 meses juntamente com estreptomicina durante os primeiros 6 meses (Iseman, 2002). Esta combinação tripla foi o esquema terapêutico utilizado para tratar todas as formas conhecidas de TB durante pelo menos 15 anos (Murray, 2004).

Em 1961 demonstrou-se a eficácia da junção do etambutol ao esquema terapêutico em doentes resistentes à isoniazida e estreptomicina e, 5 anos mais tarde, com a introdução da rifampicina neste esquema reduziu-se para 9 meses de tratamento com isoniazida, etambutol e rifampicina, com resultados muito eficazes (Somner, 1980). Mais tarde, com a descoberta da pirazinamida foi possível obter uma terapêutica tripla com duração de 6 meses igualmente eficaz: rifampicina, isoniazida e pirazinamida (Singapore, 1981). Outros fármacos como a cicloserina, etionamida, canamicina, capreomicina foram também desenvolvidos na década de 90 no sentido de reduzir a toxicidade em doentes com TB resistente expostos a longos períodos sob terapêutica que não cobria as resistências do agente. A bedaquilina e a delamanida são fármacos mais recentes e atualmente usados em casos de TB-MDR.

Para o tratamento da TBM está recomendado um esquema dividido em duas fases: uma fase de indução com 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) durante 2 meses, seguido de uma fase de manutenção com 2 fármacos (isoniazida e rifampicina) com uma duração de 10 meses, perfazendo um total de 12 meses de terapêutica (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022*). A **tabela 5** apresenta de forma resumida as características dos antibacilares utilizados neste esquema em idade pediátrica (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

| Fármaco | Dose diária | Dose máxima | Ajuste função renal |
|--------------|--------------|-------------|---------------------|
| Isoniazida | 10 mg/kg 1id | 300 mg | Não |
| Rifampicina | 15 mg/kg 1id | 600 mg | Não |
| Pirazinamida | 35 mg/kg 1id | 2000 mg | Sim |
| Etambutol | 20 mg/kg 1id | 1000 mg | Sim |

Tabela 5. Esquema longo para o tratamento da TBM em idade pediátrica. Adaptado de Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024.

A isoniazida e a rifampicina são os fármacos mais importantes no tratamento pela sua capacidade bactericida, pelo que é fundamental conhecer precocemente o perfil de sensibilidades do Mtb devido ao aumento crescente de TB resistente a estes dois fármacos. A pirazinamida é fundamental pela sua capacidade de esterilização e o etambutol na prevenção de resistências e na presença de toxicidade hepática (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

Para se obter resultados terapêuticos completos é necessário existir disponibilidade dos fármacos, educação e aconselhamento familiar, apoio ao tratamento e seguimento regular para monitorização dos efeitos adversos e da adesão do doente, sendo que este último fator é uma das maiores barreiras para o sucesso terapêutico na TB (Yuen et al., 2023).

Mais recentemente, em 2022, perante várias vantagens, nomeadamente uma redução dos custos, das exigências perante o doente, a família e os serviços de saúde, assim como da mortalidade, a OMS apresentou uma alternativa a esta abordagem terapêutica da TBM: um tratamento intensivo com isoniazida, rifampicina, pirazinamida

e etionamida em doses mais elevadas durante 6 meses, recomendado também em idade pediátrica (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022*). De destacar que a etionamida não é até à data comercializada em Portugal, sendo necessário perante a imprescindibilidade do seu uso, a submissão de um pedido de Autorização de Utilização Excecional. A **tabela 6** ilustra as doses propostas para este esquema intensivo em idade pediátrica (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

| Fármaco | Dose diária | Dose máxima |
|--------------|----------------------------|-------------|
| Isoniazida | 15-20 mg/kg 1id | 300 mg |
| Rifampicina | 22.5-30 mg/kg 1id | 600 mg |
| Pirazinamida | 35-45 mg/kg 1id | 2000 mg |
| Etionamida | 17.5-22.5 mg/kg 1id ou 2id | 750 mg |

Tabela 6. Esquema intensivo para tratamento da TBM em idade pediátrica. Adaptado de Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024.

Relativamente a especificidades no tratamento da TBM, está indicado início precoce de terapêutica adjuvante com corticosteroides sistémicos (prednisolona 2-4 mg/kg/dia ou dexametasona 0.3-0.6mg/kg/dia, em idade pediátrica) independentemente da idade do doente e da gravidade da doença à apresentação, pois reduz o edema cerebral, a inflamação meníngea e a pressão intracraniana através da inibição da produção de mediadores inflamatórios pelas células da microglia, reduzindo assim a mortalidade e sequelas neurológicas a longo-prazo (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024; Rock et al., 2005). Alguns estudos demonstram que existem grupos de doentes mais suscetíveis à corticoterapia e que apresentam melhores *outcomes* de resposta com uma redução mais significativa da inflamação meníngea e, conseqüentemente, menor mortalidade: é o caso dos doentes com homozigotia para o gene LTA4H (Leucotrieno A4 hidroxilase) (Thuong et al., 2017). Em idade pediátrica na TBM está recomendado realizar a corticoterapia durante 4 semanas, seguido de mais 4 semanas em desmame progressivo (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

A adição de fluoroquinolonas (como a levofloxacina ou a moxifloxacina) à terapêutica em casos de resistências documentadas, nomeadamente na TB-Hr, aumenta a resposta aos antibacilares e melhora os *outcomes* da doença nestes casos, não estando este benefício tão bem descrito em agentes multissensíveis (Thwaites et al., 2011).

Para o tratamento da TB resistente, a OMS tem vindo a atualizar as recomendações conforme a evolução da evidência, sendo de 2019 a recomendação de utilização do esquema longo em pacientes com TB-RR ou TB-MDR, constituído por: 3 antibacilares do Grupo A (levofloxacina ou moxifloxacina, bedaquilina e linezolid) e pelo menos um do Grupo B (clofazimina e cicloserina ou terizidona). Caso não haja possibilidade de se usar quatro antibacilares conforme o perfil de suscetibilidade do doente, pode-se adicionar antibacilares Grupo C (etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem-cilastatina ou meropenem, amicacina, etionamida ou protionamida, e ácido para-aminossalicílico) para completar o esquema. A duração total do tratamento varia entre 18-20 meses (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022*).

Recentemente, foi introduzido pela OMS um novo regime para o tratamento da TB-MDR e TB-RR, com formulações apenas orais: bedaquilina (durante 6 meses), levofloxacina ou moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniazida (em alta dose), pirazinamida e clofazimina durante 4 meses, seguido de levofloxacina ou moxifloxacina, etambutol, pirazinamida e clofazimina durante 5 meses (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022*). Este esquema está indicado apenas nos seguintes casos: excluiu-se resistência a fluoroquinolonas; não estiveram expostos a nenhum antibacilar de segunda linha durante mais de 1 mês; não apresentam TB extrapulmonar grave ou TB doença extensa (*WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022*). Recentemente, foi alargado o uso da bedaquilina e da delamanida à idade pediátrica, no entanto, não existe ainda evidência da eficácia deste regime curto em idade pediátrica (Yuen et al., 2023).

Deve ser recomendado um teste de VIH a todos os doentes com TB ou suspeita de TB e em caso de positividade para VIH, o tratamento da TB é prioritário, devendo-se programar o início da terapêutica antirretroviral (TARV) posteriormente conforme o seu

estado imunitário (*WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis*, 2016 Update; Manual de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas- Recomendações. DGS, 2020).

É importante que os profissionais de saúde estejam familiarizados com os principais efeitos adversos dos antibacilares, nomeadamente os mais graves, que ocorrem maioritariamente nos primeiros dois meses de tratamento (Gülbay et al., 2006). A terapêutica antibacilar em pediatria é geralmente bem tolerada e a toxicidade é rara (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). Perante a ocorrência de efeitos adversos deve-se confirmar a dose dos fármacos, excluir outras causas para os sinais e sintomas do doente e avaliar a gravidade dos efeitos. Os efeitos adversos mais comuns da terapêutica antibacilar são (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024):

- 1) Gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dor abdominal, geralmente associados à utilização de etionamida. Estes efeitos podem ser atenuados com a administração de etionamida separada dos restantes antibacilares;
- 2) Dermatológicos, como reações de hipersensibilidade com exantema, febre, adenopatias ou eosinofilia. Mais associada ao uso de rifampicina ou fluoroquinolonas;
- 3) Toxicidade hepática (*Drug Induced Liver Injury- DILI*), definida como elevação das transaminases três vezes o valor superior da normalidade associado a sintomatologia (náuseas e vômitos, dor abdominal, anorexia) ou cinco vezes o limite superior da normalidade sem sintomas associados. Este efeito ocorre em cerca de 4.3-19% dos casos e a descontinuação da terapêutica antibacilar deve ser ponderada até normalização das provas hepáticas e requer uma reintrodução paulatina por forma a averiguar qual o fármaco mais hepatotóxico, existindo sempre risco de recorrência (Schaberg et al., 2017). Este efeito adverso é mais comum perante a utilização de isoniazida, rifampicina e pirazinamida;
- 4) Neurite ótica ocorre em menos de 1% dos doentes sob tratamento com etambutol e é dependente da dose e do tempo de tratamento, no entanto está

recomendada avaliação oftalmológica de 4 em 4 semanas durante o tratamento da TB (Schaberg et al., 2017);

- 5) Outros efeitos como nefrotoxicidade, neurotoxicidade ou hematotoxicidade são extremamente raros em idade pediátrica. Relativamente à neurotoxicidade, em cerca de 1% dos casos a isoniazida pode estar associada a neuropatia periférica, um efeito adverso secundário em doentes com défice de vitamina B6 (Badrinath & John, 2024). Em idade pediátrica a suplementação com piridoxina (vitamina B6) não está recomendada por rotina, devendo ser utilizada apenas se infeção VIH, adolescentes e crianças com desnutrição ou recém-nascidos sob aleitamento exclusivo na dose 0.5-1mg/kg (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). A suplementação com piridoxina também deve ser introduzida sob terapêutica com linezolid pela hematotoxicidade associada a este fármaco (Kendir-Demirkol et al., 2023).

A bedaquilina e delamanida têm, até à data, descrito por alguns autores efeito de cardiotoxicidade em cerca de 10% dos doentes com um prolongamento do intervalo QTc (> 440ms em traçado eletrocardiográfico), principalmente quando associadas a fluoroquinolonas, sendo importante uma monitorização regular por eletrocardiografia (Borisov et al., 2017); A cicloserina está associada ao aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos como ansiedade, alucinações, depressão, euforia ou alterações do comportamento em cerca de 10-50% dos casos, devendo-se descontinuar a terapêutica e após reversão destes sintomas ponderar uma reintrodução paulatina (Intini et al., 2019).

Durante o tratamento da TBM, em cerca de 1/3 dos casos observa-se um agravamento neuroimagiológico ou clínico em indivíduos que estavam a responder favoravelmente à terapêutica antibacilar (Singh et al., 2016). Este agravamento denomina-se reação paradoxal e ocorre geralmente nos primeiros 3 meses após início da terapêutica antibacilar, não estando geralmente associado ao insucesso desta terapêutica. Acredita-se que a base da patogénese desta reação esteja numa resposta imunitária exagerada aos antígenos do Mtb libertados aquando da sua eliminação, durante o tratamento da TBM, podendo-se comparar assim à síndrome de

reconstituição imunológica que se desenvolve em doentes com infeção VIH a responder favoravelmente à TARV (Hawkey et al., 2005). Deve, no entanto, ser feito o diagnóstico diferencial com insuficiência terapêutica, aquisição de novas resistências, toxicidade farmacológica ou existência de uma coinfeção de novo. Estas reações paradoxais podem desenvolver-se também noutras formas de TB e os principais fatores de risco associados são: TB disseminada, estado de imunossupressão basal (co-infeção VIH) e desnutrição (Cheng et al., 2007). Clinicamente pode-se manifestar com cefaleias, vômitos, sinais meníngeos, sinais neurológicos focais, diminuição da acuidade visual, diplopia, alteração do estado de consciência ou paralisia de nervos cranianos. Imagiologicamente é possível observar em TC ou RM-CE um agravamento da inflamação meníngea basal (com risco de estender até à região optoquiasmática e provocar uma perda de visão permanente), hidrocefalia, vasculite cerebral com afeção frequente dos vasos do polígono de Willis desenvolvendo áreas de isquémia de novo (geralmente na região peri-ventricular), surgimento/aumento de múltiplos tuberculomas ou aracnoidite medular. Os tuberculomas são das manifestações paradoxais mais reportadas nos casos de TBM (6-29% dos casos), estando associados a maiores taxas de morbidade quando estes abrangem uma maior área do SNC (Garg et al., 2014). Além das alterações imagiológicas, as características bioquímicas do LCR podem agravar, havendo um aumento da percentagem de linfócitos ou até de células polimorfonucleares e podem estar presentes sem agravamento clínico e imagiológico (Garcia-Monco et al., 2005). Ao exame objetivo, podem existir adenopatias com ou sem sinais inflamatórios associados, geralmente localizadas a nível cervical ou supraclavicular (Obeid et al., 1999). Nestas reações paradoxais devem-se manter os antibacilares e podem ser necessários fármacos imunomoduladores de forma urgente, nomeadamente altas doses de corticoterapia, antagonistas do TNF- α (infliximab, adalimumab ou etanercept), talidomida, IFN- γ ou até intervenções cirúrgicas (colocação de SDVP), dependendo da gravidade da reação paradoxal (Garg et al., 2014).

7. Prognóstico

A TBM é uma causa importante de morbimortalidade, identificando-se em cerca de 78,5% dos casos sequelas neurológicas, nomeadamente alteração da cognição, défices

motores, alterações visuais ou paralisia de nervos cranianos. Um pior prognóstico está maioritariamente associado a fatores como: duração da doença; estadio de gravidade à apresentação; extremos de idade; desenvolvimento de hidrocefalia (Kalita et al., 2007; Singh et al., 2016). Nos adultos, apesar da prevalência da TBM ser menor, está descrita uma mortalidade de aproximadamente 50% *versus* 20% em idade pediátrica (Chiang et al., 2014). A progressão clínica e avanço da doença após 30 dias de terapêutica com manutenção do resultado positivo para Mtb nas culturas do LCR estão também associados a pior prognóstico e alta morbidade, compatível com graves sequelas neurológicas (Wang et al., 2002).

Existem ainda alguns fatores independentes associados a maiores taxas de mortalidade nos casos de TB-MDR, entre eles: nível educacional, antecedentes de TB tratada, história de Diabetes *Mellitus* e infeção HIV, sendo que o risco de morte durante o tratamento está diretamente correlacionado com o número de fatores de risco presentes (Chung-Delgado et al., 2015; Sterling et al., 2006). Na TB-MDR/RR em idade pediátrica, a taxa de mortalidade é cerca de 22% (Jenkins & Yuen, 2018).

8. Otomastoidite tuberculosa e tuberculose meníngea

A otomastoidite tuberculosa (otite média tuberculosa com mastoidite) é uma forma de tuberculose extrapulmonar rara, observada principalmente em zonas endémicas de tuberculose (como a África e Ásia), mas atualmente bem descrita, sendo de 1883 a primeira referência a esta entidade (Skolnik et al., 1986).

A afeção otomastoidite pelo agente Mtb pode decorrer de três formas: 1) infeção primária através de muco aspirado pela trompa de eustáquio; 2) infeção secundária da nasofaringe pela expectoração oriunda da lesão pulmonar e posteriormente infeção do ouvido médio; 3) disseminação hematogénea (Birrell, 1973). A primeira forma de infeção é a mais comum, mas também a mais difícil de diagnosticar. Fisiopatologicamente a infeção inicia-se na mucosa do ouvido médio com edema, infiltração por células gigantes e posterior formação de granulomas caseosos. O conseqüente espessamento e hiperemia da membrana timpânica pelo processo infeccioso e inflamatório é sucedido pela perfuração desta, destruição dos ossículos e

otorreia (Hand & Pankey, 2016). O periósteo pode ser secundariamente envolvido e a necrose óssea pode ser extensa, tal como sucede nas otomastoidites de outras etiologias, sendo que na grande maioria esta patologia mantém a cronicidade durante longos anos sem existir disseminação direta para o SNC ou por via hematogénea (Vaamonde et al., 2004).

Clinicamente os doentes apresentam-se de forma subaguda com otorreia intermitente, hipoacusia progressiva (principalmente de características neurosensoriais), otalgia e zumbidos. Ao exame objetivo pode existir perfuração da membrana timpânica (20-30% dos casos), linfadenopatias pré-auriculares ou cervicais anteriores e paralisia do nervo facial (achados específicos, apesar de raros, da otomastoidite tuberculosa). Segundo a literatura, na otomastoidite tuberculosa os adultos apresentam mais complicações ao nível do labirinto e as crianças apresentam frequentemente envolvimento dos nervos faciais e das meninges (Hand & Pankey, 2016).

Pela inespecificidade da clínica e baixa prevalência desta patologia crónica, esta hipótese de diagnóstico não é muitas vezes colocada, acrescentando ainda que numa percentagem de doentes existe sobreinfecção bacteriana, acabando por responder parcialmente a antibioterapia (Schlossberg, 2020). A otomastoidite tuberculosa deve assim ser colocada como hipótese diagnóstica nos casos de otite média crónica (Mtb identificado em cerca de 0.05-0.9%) que não respondem a antibioterapia ou que apresentam antecedentes de outra forma de tuberculose, considerando que aproximadamente 50% dos doentes têm evidência imagiológica de TB pulmonar concomitantemente ou tiveram contacto próximo com esta patologia (Vaamonde et al., 2004; Sonmez et al., 2008; Rice, 1977). A visualização do BAAR numa amostra de otorreia é muito sugestiva deste diagnóstico, sendo que a técnica de PCR pode suportar a hipótese quando este não é visível microscopicamente (Hand & Pankey, 2016). Na marcha de diagnóstico, a realização de uma TC dos ouvidos permite visualizar um preenchimento inflamatório do tímpano e das células mastoideias, com perfuração da membrana timpânica e destruição óssea (tal como ilustrado na Figura 9 e Figura 10), permitindo ainda através esta técnica excluir colesteatoma, um diagnóstico diferencial

importante (Cho et al., 2006). No entanto, a confirmação diagnóstica de otomastoidite tuberculosa é apenas feita com o isolamento cultural de Mtb através de amostras de exsudado ou biópsias do local da infecção (Hand & Pankey, 2016).

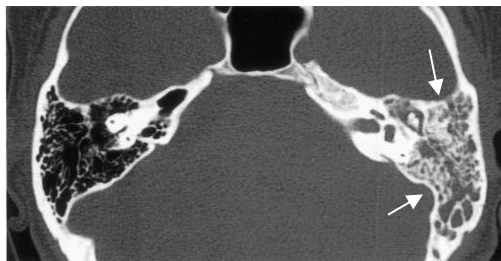


Figura 7. TC de ouvidos com preenchimento da cavidade timpânica e da mastoide à esquerda (setas).

O atraso no diagnóstico leva ao atraso do tratamento dirigido, aumentando assim o risco de complicações. Por ser difícil de conseguir uma confirmação de diagnóstico por cultura pela dispersão dos granulomas ou até pela baixa concentração bacilar nestas lesões, perante a suspeita de otomastoidite tuberculosa a terapêutica empírica com antibacilares é muitas vezes instituída, sendo realizado um esquema com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol durante 2 meses e rifampicina e isoniazida durante mais 4 meses, idealmente dirigida aos resultados da sensibilidade do microorganismo e à disseminação desta forma de tuberculose (Hand & Pankey, 2016).

Na otomastoidite tuberculosa existem outras complicações além da disseminação para o SNC, nomeadamente a formação de fístulas retroauriculares, abscessos subperiósteos, paralisia do nervo facial, labirintite ou perda auditiva irreversível (Lucente et al., 1978).

Assim, esta entidade merece especial atenção pela instalação subaguda do quadro, pela morbidade associada e pela possível disseminação para o SNC, dando origem a patologias mais graves do que a otomastoidite, como é o exemplo da tuberculose meníngea.

Discussão

A hipótese diagnóstica de TBM perante uma suspeita de meningite pode ser esquecida, particularmente em idade pediátrica, dado que este grupo etário tem uma menor incidência de TB doença. No entanto, estas faixas etárias apresentam um maior risco de progressão para doença aquando da infeção por Mtb (B. J. Marais et al., 2006).

O caso clínico apresentado refere-se a um doente adolescente do sexo masculino, com história de contacto com um caso de TB-MDR na família e antecedentes de TB pulmonar aos dois anos de vida, diagnosticado com TBM-MDR, sensível a toda a terapêutica antibacilar de segunda linha.

A apresentação clínica deste doente é típica de meningite, tal como descrito na revisão da literatura, com náuseas e vómitos, febre e visão turva em ortostatismo. Ao exame objetivo encontravam-se igualmente achados característicos, nomeadamente alteração do estado de consciência, aspeto emagrecido e ataxia da marcha, conferindo uma apresentação em fase III e grau II no que diz respeito à avaliação neurológica (van Toorn et al., 2012). Apesar das convulsões serem um sinal frequente de TBM em idade pediátrica, este caso clínico não foi exemplo disso (Farinha et al., 2000).

Pela maior prevalência de meningite bacteriana e viral em Portugal, estas foram as primeiras hipóteses de diagnóstico colocadas à admissão do doente. No entanto, a colheita de uma história clínica completa em que se apuraram os antecedentes do doente e um contacto com TB-MDR, assim como a progressão clínica do quadro com manutenção dos picos febris apesar do início de terapêutica empírica com ceftriaxone e aciclovir, favoreceram a suspeita de TBM. Será importante também considerar o facto de este adolescente não ter sido vacinado com BCG à nascença, o que aumenta a probabilidade da TB evoluir para formas graves, nomeadamente a meníngea (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

Tendo presente o contexto epidemiológico do doente, apresentação clínica e os seus antecedentes, o primeiro resultado da análise do LCR deveria levantar a suspeita de TBM: aspeto límpido, pleocitose com predomínio de linfócitos, aumento da

proteínoorraquia e diminuição da glicorraquia (Foppiano Palacios & Saleeb, 2020). Foram realizadas várias microscopias diretas para pesquisa de BAAR sem sucesso, no entanto, importa ter em consideração que entre os 5 e os 14 anos este método de diagnóstico é positivo apenas em 14% dos casos, em grande parte devido às características paucibacilares da TB em idade pediátrica (Kunkel et al., 2016). Além disso, o TAAN por PCR para *Mtb* realizado inicialmente foi também negativo, evidenciando a reduzida sensibilidade desta técnica quando a microscopia direta também é negativa (WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2021). O TST foi um dos exames complementares de diagnóstico que o doente realizou inicialmente, tendo sido negativo e confirmando a elevada probabilidade de se obter um resultado falsamente negativo em casos de TB muito aguda, grave ou disseminada (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024). Neuroimagiológicamente o doente apresentava *ab initio* alargamento do sistema ventricular supratentorial, compatível com hidrocefalia, que reforçava a suspeita de etiologia tuberculosa, por ser este um frequente achado na TBM, principalmente em idade pediátrica (Rohlwink et al., 2016). Durante a marcha diagnóstica, excluíram-se outras patologias que poderiam mimetizar estes sintomas, como por exemplo meningites bacterianas ou virais, ou justificar uma maior gravidade do quadro, como imunodeficiências.

Assim, segundo os critérios de diagnóstico propostos por S. Marais et al. (vide Figura 14), após a primeira abordagem com realização de punção lombar e obtenção de imagens neuroimagiológicas, este doente reunia critérios para um diagnóstico possível de TBM: clínica com 5 dias de evolução (4 pontos), alteração do estado de consciência (1 ponto), sinais neurológicos focais (1 ponto), LCR límpido com pleocitose de predomínio linfocítico, aumento da proteínorraquia e diminuição da glicorraquia (4 pontos) e hidrocefalia na TC-CE inicial (1 ponto), perfazendo um total de 11 pontos.

Considerando o diagnóstico possível de TBM e o contacto com um caso de TB-MDR, o doente iniciou então terapêutica antibacilar de primeira linha (pirazinamida, rifampicina, isoniazida e etambutol) e adicionou-se uma fluoroquinolona (levofloxacina), que tal como descrito na revisão da literatura aumenta a resposta aos antibacilares e melhora os *outcomes* da doença nos casos resistentes (Thwaites et al.,

2011). Dado que o doente apresentava fatores de risco para um défice de vitamina B6, nomeadamente baixo estado nutricional, estava indicada a suplementação com piridoxina, que cumpriu, por forma a evitar possíveis efeitos adversos ao iniciar a terapêutica com antibacilares (Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, 2024).

Apesar do carácter paucibacilar da TB em idade pediátrica e da variável sensibilidade desta técnica, 4 semanas após o início de terapêutica antibacilar de 1ª linha obteve-se um isolamento cultural de Mtb, confirmando o diagnóstico de TBM. Por TSA e métodos moleculares confirmou-se a suspeita de TBM-MDR e identificaram-se os genes mutados responsáveis por este diagnóstico: gene *katG* e gene *rpoB*, conferindo respetivamente resistência à isoniazida e à rifampicina. Tal como referido na revisão de literatura, os genes *katG* e *rpoB* do Mtb são os mais frequentemente associados a resistência à isoniazida e rifampicina, respetivamente (A. Koch et al., 2018).

A hidrocefalia é a complicação mais frequente da TBM e está associada a piores prognósticos, sendo que o caso clínico apresentado foi exemplo disso. Ainda sem terapêutica antibacilar dirigida, o doente apresentou um agravamento clínico e imagiológico, com exacerbação do quadro de hidrocefalia, realce leptomeníngeo na região inter-hemisférica anterior e ao nível das cisternas perimesencefálicas, com necessidade de início de corticoterapia e colocação de DVE, substituída posteriormente por um SDVP. O realce meníngeo basal está presente em cerca de 75% dos casos de TBM, sendo também um achado imagiológico muito associado a esta patologia (S. Marais et al., 2010). Além disso, após introdução da corticoterapia, mas ainda sem o diagnóstico definitivo de TB-MDR, o doente desenvolveu um quadro com sinais neurológicos focais associados ao desenvolvimento de uma vasculite no contexto infeccioso já com evidência imagiológica de áreas de enfarte/hipoperfusão. A vasculite é também um achado bastante frequente da TBM, presente em cerca de 60% dos casos, com afeção principalmente das artérias perfurantes da circulação cerebral anterior e posterior, sendo o caso clínico exemplo disso, estando em relação direta com a gravidade e extensão do quadro neuroinflamatório e associada a piores prognósticos (Vanjare et al., 2021).

Tal como referido na revisão bibliográfica, a corticoterapia deverá ser iniciada precocemente independentemente da gravidade da TBM, melhorando significativamente os *outcomes* com redução da mortalidade e de sequelas neurológicas a longo-prazo, sendo que neste caso clínico foi introduzida apenas após o agravamento do quadro neurológico (Rock et al., 2005).

A hiponatremia é também uma complicação frequente em doentes com quadros neurológicos graves, nomeadamente na TBM (44.7% dos casos), podendo ter várias etiologias (Misra et al., 2016). Neste doente, após investigação etiológica, concluiu-se que a hiponatremia esteve na base de uma CSWS, uma das causas mais comuns, pela associação com o quadro de poliúria com fração de excreção de sódio aumentada, e resolveu após a instituição de fluidoterapia e suplementação oral com cloreto de sódio. Além disso, importa referir que a hiponatremia em contexto de TBM está associada a pior prognóstico (Misra et al., 2016).

Durante o desmame de corticoterapia e sob terapêutica antibacilar dirigida, o doente teve um agravamento clínico e imagiológico (novo aumento da hidrocefalia e agravamento das áreas de isquémia por doença vasculítica), confirmando-se o diagnóstico de reação paradoxal, presente em cerca de 1/3 dos casos de TBM em doentes que estavam a responder favoravelmente à terapêutica antibacilar (Singh et al., 2016). Neste caso foi novamente aumentada a corticoterapia, tendo-se verificado uma rápida melhoria clínica. Após novo início de desmame de corticosteroides, o doente voltou a apresentar uma reação paradoxal com evidência de estenoses multifocais em exames de imagem no contexto da vasculite e com desenvolvimento de tuberculomas subaracnoideus, um dos achados mais frequentes nas reações paradoxais, não estando necessariamente associados a insucesso terapêutico, mas sim a uma excessiva resposta inflamatória aos antígenos do Mtb pelo início da terapêutica antibacilar (Garg et al., 2014).

Os antagonistas do TNF- α são também uma opção terapêutica nas reações paradoxais, sendo que neste caso pelo aparecimento de efeitos adversos associados à corticoterapia instituída, nomeadamente estrias cutâneas, aumento de peso (cerca de 30kg), catarata subcapsular posterior bilateralmente e fácies em lua cheia, compatíveis

com um Síndrome de Cushing iatrogénico, optou-se por iniciar infliximab, após a segunda reação paradoxal, na tentativa de reduzir a corticoterapia e, consequentemente, os efeitos adversos, bem como o surgimento de novas reações paradoxais durante o desmame (Garg et al., 2014).

O doente do caso clínico descrito apresentava seguimento irregular em Otorrinolaringologia desde há 10 anos por otites de repetição e queixas de hipoacusia, tendo desde essa altura descrita retração da membrana timpânica à esquerda nas otoscopias. Com base na literatura, as queixas de hipoacusia e otorreia intermitente deste doente podem ser associadas a uma possível otite média tuberculosa. Durante a marcha diagnóstica da TBM, os vários exames neuroimagiológicos que o doente realizou evidenciaram preenchimento de algumas células mastoideias do lado esquerdo, por componente de provável natureza inflamatória, com esclerose dos ossículos e da mastoide, assim como perfuração da membrana timpânica. Pela extensão e duração da otomastoidite deste caso já com erosão óssea colocou-se como hipótese desta possível otomastoidite tuberculosa ter disseminado diretamente e afetado as meninges, dando origem à TBM. No entanto, tal como supracitado, o diagnóstico da otomastoidite tuberculosa só pode ser feito perante uma cultura positiva para *Mtb* através de amostras de exsudado ou biópsias do local da infeção (Hand & Pankey, 2016). Se tivesse existido adesão por parte do doente e do seu cuidador ao seguimento em Otorrinolaringologia poder-se-ia ter suspeitado da origem tuberculosa mais precocemente com potencial controlo da doença antes da disseminação meníngea. Importa destacar que à data da elaboração deste trabalho o doente se encontra assintomático, apresentando-se sem novos episódios de otorreia ou queixas de hipoacusia, com áudio e timpanograma normais, apesar de persistir uma retração da membrana timpânica à otoscopia do ouvido esquerdo, não evidenciando outras complicações da otomastoidite tuberculosa como a perda auditiva (Lucente et al., 1978).

É importante referir que a apresentação clínica inicial do doente em fase III com alteração do estado de consciência, a resistência à terapêutica, o surgimento de hidrocefalia e a corticodependência da TBM estão associados a um pior prognóstico, segundo a revisão bibliográfica, espelhando o difícil o manejo deste caso clínico. Além

disso, os antecedentes de TB com exposição prévia a antibacilares e o baixo nível educacional são também fatores de risco para maiores taxas de mortalidade nos doentes com TB-MDR durante o seu tratamento (Chung-Delgado, 2015).

Este caso é exemplo da significativa percentagem de doentes que permanecem com sequelas neurológicas (78,5%) na TBM dado que o doente mantém alguns sintomas à data da elaboração deste trabalho, nomeadamente marcha de base alargada com ligeiro desequilíbrio (Kalita et al., 2007).

O manejo da TBM-MDR é desafiante e se não identificada e tratada precocemente pode apresentar elevada morbimortalidade, sendo crucial o acesso a técnicas de diagnóstico de elevada sensibilidade e especificidade com resultados num curto espaço de tempo, assim como a antibacilares de segunda linha pelo aumento global da incidência de estirpes resistentes à terapêutica. A abordagem multidisciplinar é essencial para a compreensão das várias características desta patologia.

Conclusão

Apesar da elevada prevalência de TB, a sua suspeita é muitas vezes tardia, conduzindo ao atraso no diagnóstico e na terapêutica. Com o aumento da imigração e da globalização, a caracterização endémica para a TB está a modificar-se, exigindo uma maior sensibilização de todos os clínicos para esta patologia.

Em idade pediátrica, no diagnóstico de TB existe um risco mais elevado de falsos negativos pela sua carga paucibacilífera sendo importante a colheita de uma história clínica bem estruturada e completa para a estratificação da gravidade da doença e caracterização do risco de resistências à terapêutica, considerando que nestas faixas etárias o risco de progressão para formas graves de TB é elevado, nomeadamente para TBM. A emergência de estirpes de *Mtb* resistentes é atualmente uma ameaça à segurança da saúde global, sendo o diagnóstico, o rastreio dos contactos e o cumprimento terapêutico um desafio fulcral na sua contenção, apesar de que o tratamento das formas resistentes de TB em idade pediátrica possa ser desafiante pela escassa evidência acerca do uso de antibacilares de segunda linha nesta faixa etária.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr.^a Ana Dias Curado, por ter aceitado a orientação deste trabalho, assim como pelo constante apoio e dedicação ao longo dos meses de criação do mesmo. Foi de facto um privilégio ter oportunidade de aprender consigo, quer pelo rigor e sabedoria, quer pela empatia e disponibilidade.

Gostaria também de agradecer muito à minha família e amigos pela motivação e inspiração diárias, sem os quais nada teria sido possível ao longo destes 6 anos.

Referências bibliográficas

Abdolghader, M., & LeFrock, J. L. (1985). Tuberculous Meningitis. *Medical Clinics of North America*, 69(2), 315–331. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31045-8](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31045-8)

Aichelburg, M. C., Rieger, A., Breitenecker, F., Pfistershammer, K., Tittes, J., Eitz, S., Aichelburg, A. C., Stingl, G., Makristathis, A., & Kohrgruber, N. (2009). Detection and Prediction of Active Tuberculosis Disease by a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay in HIV-1–Infected Individuals. *Clinical Infectious Diseases*, 48(7), 954–962. <https://doi.org/10.1086/597351>

Andronikou, S., Smith, B., Hatherhill, M., Douis, H., & Wilmshurst, J. (2004). Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatric Radiology*, 34(11), 876–885. <https://doi.org/10.1007/s00247-004-1237-1>

Badrinath, M., & John, S. (2024). Isoniazid Toxicity. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531488/>

Be, N. A., Kim, K. S., Bishai, W. R., & Jain, S. K. (2009). Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Current Molecular Medicine*, 9(2), 94–99. <https://doi.org/10.2174/156652409787581655>

Bhasin, H., Goyal, M., & Sharma, S. (2020). Advances in the Diagnosis and Management of Tubercular Meningitis in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(1), 26–33. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03089-x>

Birrell, J. F. (1973). Aural tuberculosis in children. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 66(4), 331–338.

Boissier de la Croix de Sauvages, F. (1768). *Nosologia methodica sistens morborum classes: Juxtà Sydenhami mentem & botanicorum ordinem* (Ed. ultima, auctior, emendatior). Sumptibus fratrum de Tournefort. <http://bvpb.mcu.es/es/consulta/registro.cmd?id=450848>

Borisov, S. E., Dheda, K., Enwerem, M., Romero Leyet, R., D’Ambrosio, L., Centis, R., Sotgiu, G., Tiberi, S., Alffenaar, J.-W., Maryandyshev, A., Belilovski, E., Ganatra, S., Skrahina, A., Akkerman, O., Aleksa, A., Amale, R., Artsukevich, J., Bruchfeld, J., Caminero, J. A., ... Migliori, G. B. (2017). Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study. *The European Respiratory Journal*, 49(5), 1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>

Bourgi, K., Fiske, C., & Sterling, T. R. (2017). Tuberculosis Meningitis. *Current Infectious Disease Reports*, 19(11), 39. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0595-4>

Breathnach, C. S. (2014). Robert Whytt (1714-1766): From dropsy in the brain to tuberculous meningitis. *Irish Journal of Medical Science*, 183(3), 493–499. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1106-3>

Bricheteau, I. (1789-1861) A. du texte. (1835). *Clinique médicale de l'hôpital Necker, ou Recherches et observations sur la nature, le traitement et les causes physiques des maladies...* Par I. Bricheteau,...

<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6132034p>

Brudziński, J. (1909). Un signe nouveau sur les membres inférieurs dans les méningites chez les enfants (signe de la nuque). *Archives de médecine des enfants*. 12: 745–52.

Buonsenso, D., Autore, G., Cusenza, F., Passadore, L., Bonanno, F., & Esposito, S. (2023). Multidrug-resistant tuberculosis in children: Are the same therapy options available worldwide? *International Journal of Infectious Diseases*, 130, S16–S19.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.03.023>

Cao, W.-F., Leng, E.-L., Liu, S.-M., Zhou, Y.-L., Luo, C.-Q., Xiang, Z.-B., Cai, W., Rao, W., Hu, F., Zhang, P., & Wen, A. (2023). Recent advances in microbiological and molecular biological detection techniques of tuberculous meningitis. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1202752>

Cecchini, D., Ambrosioni, J., Brezzo, C., Corti, M., Rybko, A., Perez, M., Poggi, S., & Ambroggi, M. (2009). Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: Comparison of cerebrospinal fluid findings. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 13(2), 269–271.

Cheng, S.-L., Wang, H.-C., & Yang, P.-C. (2007). Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *The*

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 11(12), 1290–1295.

Chiang, S. S., Khan, F. A., Milstein, M. B., Tolman, A. W., Benedetti, A., Starke, J. R., & Becerra, M. C. (2014). Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(10), 947–957. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70852-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70852-7)

Cho, Y.-S., Lee, H.-S., Kim, S.-W., Chung, K.-H., Lee, D.-K., Koh, W.-J., & Kim, M.-G. (2006). Tuberculous otitis media: A clinical and radiologic analysis of 52 patients. *The Laryngoscope*, 116(6), 921–927. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000214861.87933.00>

Chung-Delgado, K., Guillen-Bravo, S., Revilla-Montag, A., & Bernabe-Ortiz, A. (2015). Mortality among MDR-TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors. *PLoS ONE*, 10(3), e0119332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119332>

Cruz, A. T., & Starke, J. R. (2007). Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 8(2), 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.04.008>

Dastur, D. K., Manghani, D. K., & Udani, P. M. (1995). Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiologic Clinics of North America*, 33(4), 733–752.

Davis, A. G., Rohlwick, U. K., Proust, A., Figaji, A. A., & Wilkinson, R. J. (2019). The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 105(2), 267–280. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-102R>

de Vries, H. E., Kuiper, J., de Boer, A. G., Van Berkel, T. J., & Breimer, D. D. (1997). The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacological Reviews*, 49(2), 143–155.

Delgado, B. J., & Bajaj, T. (2024). Ghon Complex. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551706/>

Diberder, V. L. (1837). *Essai sur l'affection tuberculeuse aiguë de la pie-mère, chez les adultes, maladie connue chez les enfants, sous les noms d'hydrocéphale aiguë, fièvre cérébrale, méningite, méningo-encéphalite, méningite granuleuse ou tuberculeuse, These.*

Donald, P. R., Schaaf, H. S., & Schoeman, J. F. (2005). Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: The Rich focus revisited. *The Journal of Infection*, *50*(3), 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.02.010>

Donovan, J., Thwaites, G. E., & Huynh, J. (2020). Tuberculous meningitis: Where to from here? *Current Opinion in Infectious Diseases*, *33*(3), 259. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000648>

Farinha, N. J., Razali, K. A., Holzel, H., Morgan, G., & Novelli, V. M. (2000). Tuberculosis of the central nervous system in children: A 20-year survey. *The Journal of Infection*, *41*(1), 61–68. <https://doi.org/10.1053/jinf.2000.0692>

Foppiano Palacios, C., & Saleeb, P. G. (2020). Challenges in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, *20*, 100164. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100164>

Frederiks, J. A., & Koehler, P. J. (1997). The first lumbar puncture. *Journal of the History of the Neurosciences*, *6*(2), 147–153. <https://doi.org/10.1080/09647049709525699>

Garcia-Monco, J. C., Ferreira, E., & Gomez-Beldarrain, M. (2005). The therapeutic paradox in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Neurology*, *65*(12), 1991–1992. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188885.31724.07>

Garg, R. K., Malhotra, H. S., & Kumar, N. (2014). Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. *Journal of the Neurological Sciences*, 340(1–2), 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.025>

Girgis, N. I., Sultan, Y., Farid, Z., Mansour, M. M., Erian, M. W., Hanna, L. S., & Mateczun, A. J. (1998). Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(1), 28–34. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.58.28>

Global tuberculosis report, 2023, World Health Organization

Gülbay, B. E., Gürkan, O. U., Yildiz, O. A., Onen, Z. P., Erkekol, F. O., Baççioğlu, A., & Acican, T. (2006). Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(10), 1834–1842. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014>

Gupta, M., Bajaj, B. K., & Khwaja, G. (2003). Paradoxical response in patients with CNS tuberculosis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 51, 257–260.

Hand, J. M., & Pankey, G. A. (2016). Tuberculous Otomastoiditis. *Microbiology Spectrum*, 4(6), 10.1128/microbiolspec.tnmi7-0020-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0020-2016>

Hartkoorn, R. C., Uplekar, S., & Cole, S. T. (2014). Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(5), 2979–2981. <https://doi.org/10.1128/AAC.00037-14>

Hawkey, C. R., Yap, T., Pereira, J., Moore, D. A. J., Davidson, R. N., Pasvol, G., Kon, O. M., Wall, R. A., & Wilkinson, R. J. (2005). Characterization and Management of Paradoxical Upgrading Reactions in HIV-Uninfected Patients with Lymph Node

Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 40(9), 1368–1371.

<https://doi.org/10.1086/429317>

Hinshaw, H. C., Feldman, W. H., & Pfuetze, K. H. (1946). Treatment of tuberculosis with streptomycin; a summary of observations on one hundred cases.

Journal of the American Medical Association, 132(13), 778–782.

<https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870480024007>

Horne, D. J., Kohli, M., Zifodya, J. S., Schiller, I., Dendukuri, N., Tollefson, D.,

Schumacher, S. G., Ochodo, E. A., Pai, M., & Steingart, K. R. (2019). Xpert MTB/RIF and

Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *The*

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(6), CD009593.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub4>

Intini, E., Kishore, G., Richeldi, L., & Udwadia, Z. F. (2019). Neuropsychiatric reactions induced by cycloserine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis:

What an Indian female patient tells us. *BMJ Case Reports*, 12(12), e230993.

<https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230993>

Iseman, M. D. (2002). Tuberculosis therapy: Past, present and future. *The*

European Respiratory Journal. Supplement, 36, 87s–94s.

<https://doi.org/10.1183/09031936.02.00309102>

Jenkins, H. E., & Yuen, C. M. (2018). The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The*

Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 22(5),

3–6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0357>

Jeren, T., & Beus, I. (1982). Characteristics of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *Acta Cytologica*, 26(5), 678–680. Scopus.

Kalita, J., Misra, U. K., & Ranjan, P. (2007). Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: A multivariate analysis. *European Journal of Neurology*, *14*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01534.x>

Kendir-Demirkol, Y., Jenny, L. A., Demirkol, A., Özen, M., Ayata, A., & Canatan, D. (2023). The Protective Effects of Pyridoxine on Linezolid-Induced Hematological Toxicity, Hepatotoxicity, and Oxidative Stress in Rats. *Turkish archives of pediatrics*, *58*(3), 298–301. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatri.2023.21363>

Kernig, VM. (1882). Ein Krankheitssymptom der acuten Meningitis. *St. Petersburger medicinische Wochenschrift*; 7: 398.

Kirtane, A. R., Verma, M., Karandikar, P., Furin, J., Langer, R., & Traverso, G. (2021). Nanotechnology approaches for global infectious diseases. *Nature Nanotechnology*, *16*(4), 369–384. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00866-8>

Koch, A., Cox, H., & Mizrahi, V. (2018). Drug-resistant tuberculosis: Challenges and opportunities for diagnosis and treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, *42*, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.05.013>

Koch, R. (2010). *Die Ätiologie der Tuberkulose*. <https://doi.org/10.25646/5088>

Krishnan, N., Robertson, B. D., & Thwaites, G. (2010). The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, *90*(6), 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.08.005>

Kumar, R., Singh, S., & Kohli, N. (1999). A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Archives of Disease in Childhood*, *81*(3), 221–224.

Kunkel, A., Abel zur Wiesch, P., Nathavitharana, R. R., Marx, F. M., Jenkins, H. E., & Cohen, T. (2016). Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, *16*(1), 282. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1617-9>

Lammie, G. A., Hewlett, R. H., Schoeman, J. F., & Donald, P. R. (2009). Tuberculous cerebrovascular disease: A review. *The Journal of Infection*, *59*(3), 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.07.012>

Lange, C., Storkebaum, E., de Almodóvar, C. R., Dewerchin, M., & Carmeliet, P. (2016). Vascular endothelial growth factor: A neurovascular target in neurological diseases. *Nature Reviews. Neurology*, *12*(8), 439–454. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.88>

Laycock, K. M., Enane, L. A., & Steenhoff, A. P. (2021). Tuberculosis in Adolescents and Young Adults: Emerging Data on TB Transmission and Prevention among Vulnerable Young People. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *6*(3), 148. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030148>

Lucente, F. E., Tobias, G. W., Parisier, S. C., & Som, P. M. (1978). Tuberculous otitis media. *The Laryngoscope*, *88*(7 Pt 1), 1107–1116. <https://doi.org/10.1002/lary.1978.88.7.1107>

Manual de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas- Recomendações. Direção Geral da Saúde, 2020

Marais, B. J., Gie, R. P., Schaaf, H. S., Beyers, N., Donald, P. R., & Starke, J. R. (2006). Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *173*(10), 1078–1090. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1809SO>

Marais, S., Thwaites, G., Schoeman, J. F., Török, M. E., Misra, U. K., Prasad, K., Donald, P. R., Wilkinson, R. J., & Marais, B. J. (2010). Tuberculous meningitis: A uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*, *10*(11), 803–812. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70138-9)

Marais, S., Van Toorn, R., Chow, F. C., Manesh, A., Siddiqi, O. K., Figaji, A., Schoeman, J. F., & Meintjes, G. (2020). Management of intracranial tuberculous mass lesions: How long should we treat for? *Wellcome Open Research*, *4*, 158. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15501.3>

Misra, U. K., Kalita, J., Bhoi, S. K., & Singh, R. K. (2016). A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *Journal of the Neurological Sciences*, *367*, 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.004>

More, A., Verma, R., Garg, R. K., Malhotra, H. S., Sharma, P. K., Uniyal, R., Pandey, S., & Mittal, M. (2017). A study of neuroendocrine dysfunction in patients of tuberculous meningitis. *Journal of the Neurological Sciences*, *379*, 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.015>

Murray, J. F. (2004). A century of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *169*(11), 1181–1186. <https://doi.org/10.1164/rccm.200402-1400E>

O'Garra, A., Redford, P. S., McNab, F. W., Bloom, C. I., Wilkinson, R. J., & Berry, M. P. R. (2013). The immune response in tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, *31*, 475–527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>

Obeid, T., Mousali, Y., Wali, S., Samman, Y., Gasim, A., & Osoba, A. (1999). Paradoxical enlargement of lymph nodes during therapy of central nervous system

tuberculosis. *Annals of Saudi Medicine*, 19(6), 530–532. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.1999.530>

Overview | Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: Recognition, diagnosis and management | Guidance | NICE. (2024, março 19). NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng240>

Ozateş, M., Kemaloglu, S., Gürkan, F., Ozkan, U., Hoşoglu, S., & Simşek, M. M. (2000). CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*, 41(1), 13–17. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0455.2000.041001013.x>

Pai, M., Zwerling, A., & Menzies, D. (2008). Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Annals of Internal Medicine*, 149(3), 177–184. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241>

Paisley, JA. (1737). Hydrocephalum with remarkable symptoms. 3: 335–42.

Pormohammad, A., Riahi, S.-M., Nasiri, M. J., Fallah, F., Aghazadeh, M., Doustdar, F., & Pouriran, R. (2017). Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 74(6), 545–554. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.02.012>

Pulzova, L., Bhide, M. R., & Andrej, K. (2009). Pathogen translocation across the blood-brain barrier. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 57(3), 203–213. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00594.x>

Rajshekhar, V. (2015). Surgery for brain tuberculosis: A review. *Acta Neurochirurgica*, 157(10), 1665–1678. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2501-x>

Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças, Direção Geral da Saúde, 2024

Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal, Direção Geral da Saúde, 2021

Rice, D. H. (1977). Tuberculosis. Pathological quiz case 2. *Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)*, 103(2), 112–113, 115.

Rock, R. B., Hu, S., Gekker, G., Sheng, W. S., May, B., Kapur, V., & Peterson, P. K. (2005). Mycobacterium tuberculosis-induced cytokine and chemokine expression by human microglia and astrocytes: Effects of dexamethasone. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(12), 2054–2058. <https://doi.org/10.1086/498165>

Rock, R. B., Olin, M., Baker, C. A., Molitor, T. W., & Peterson, P. K. (2008). Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), 243–261. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-07>

Rohlwink, U. K., Kilborn, T., Wieselthaler, N., Banderker, E., Zwane, E., & Figaji, A. A. (2016). Imaging Features of the Brain, Cerebral Vessels and Spine in Pediatric Tuberculous Meningitis With Associated Hydrocephalus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(10), e301-310. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001236>

Rohlwink, U. K., Mauff, K., Wilkinson, K. A., Enslin, N., Wegoye, E., Wilkinson, R. J., & Figaji, A. A. (2017). Biomarkers of Cerebral Injury and Inflammation in Pediatric Tuberculous Meningitis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(8), 1298–1307. <https://doi.org/10.1093/cid/cix540>

Saldiva, P. H. N., Mauad, T., Bernardi, F. D. C., Capelozzi, V. L., Dolhnikoff, M., & Cury, P. M. (2000). Pulmões.Pleura. *Bogliolo Patologia*. <https://repositorio.usp.br/item/001195928>

Sanchini, A., Fiebig, L., Drobniowski, F., Haas, W., Richter, E., Katalinic-Jankovic, V., Pimkina, E., Skenders, G., Cirillo, D. M., European Reference Laboratory Network for TB Members, & Balabanova, Y. (2014). Laboratory diagnosis of paediatric tuberculosis in the European Union/European Economic Area: Analysis of routine laboratory data, 2007 to 2011. *Euro Surveillace: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 19(11), 20744. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.11.20744>

Santos, J. B. dos, Figueiredo, A. R., Ferraz, C. E., Oliveira, M. H. de, Silva, P. G. da, & Medeiros, V. L. S. de. (2014). Cutaneous tuberculosis: Diagnosis, histopathology and treatment - Part II. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89, 545–555. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142747>

Schaberg, T., Bauer, T., Brinkmann, F., Diel, R., Feiterna-Sperling, C., Haas, W., Hartmann, P., Hauer, B., Heyckendorf, J., Lange, C., Nienhaus, A., Otto-Knapp, R., Priwitzer, M., Richter, E., Rumetshofer, R., Schenkel, K., Schoch, O. D., Schönfeld, N., & Stahlmann, R. (2017). [Tuberculosis Guideline for Adults—Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 71(6), 325–397. <https://doi.org/10.1055/s-0043-105954>

Schlossberg, D. L. (2020). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. John Wiley & Sons.

Sharma, P., Garg, R. K., Verma, R., Singh, M. K., & Shukla, R. (2011). Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: A retrospective evaluation. *European Journal of Internal Medicine*, 22(3), 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.01.007>

Silva, S. F., Costa, N., Lança, I. B., Seves, G., Cavaco, A., & Gaspar, M. (2013). Tuberculose infantil: A importância do rastreio. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 29(3), Artigo 3. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v29i3.11070>

Singapore, T. S. M. R. C. (1981). Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: The results up to 30 months. *Tubercle*, 62(2), 95–102. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(81\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0041-3879(81)90016-7)

Singh, A. K., Malhotra, H. S., Garg, R. K., Jain, A., Kumar, N., Kohli, N., Verma, R., & Sharma, P. K. (2016). Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: Presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infectious Diseases*, 16, 306. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1625-9>

Skolnik, P. R., Nadol, J. B., & Baker, A. S. (1986). Tuberculosis of the middle ear: Review of the literature with an instructive case report. *Reviews of Infectious Diseases*, 8(3), 403–410. <https://doi.org/10.1093/clinids/8.3.403>

Somner, A. R. (1980). Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic Association (third report). *Lancet (London, England)*, 1(8179), 1182–1183.

Sonmez, G., Turhan, V., Senol, M. G., Ozturk, E., Sildiroglu, H. O., & Mutlu, H. (2008). Relationship between tuberculous otomastoiditis and tuberculous meningitis. *The Journal of Laryngology & Otology*, 122(9), 893–897. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000540>

Sterling, T. R., Zhao, Z., Khan, A., Chaisson, R. E., Schluger, N., Mangura, B., Weiner, M., Vernon, A., & Tuberculosis Trials Consortium. (2006). Mortality in a large tuberculosis treatment trial: Modifiable and non-modifiable risk factors. *The*

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 10(5), 542–549.

Swaminathan, S., & Rekha, B. (2010). Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 50(s3), S184–S194. <https://doi.org/10.1086/651490>

Thuong, N. T. T., Heemskerk, D., Tram, T. T. B., Thao, L. T. P., Ramakrishnan, L., Ha, V. T. N., Bang, N. D., Chau, T. T. H., Lan, N. H., Caws, M., Dunstan, S. J., Chau, N. V. V., Wolbers, M., Mai, N. T. H., & Thwaites, G. E. (2017). Leukotriene A4 Hydrolase Genotype and HIV Infection Influence Intracerebral Inflammation and Survival From Tuberculous Meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(7), 1020–1028. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix050>

Thwaites, G. E., Bhavnani, S. M., Chau, T. T. H., Hammel, J. P., Török, M. E., Van Wart, S. A., Mai, P. P., Reynolds, D. K., Caws, M., Dung, N. T., Hien, T. T., Kulawy, R., Farrar, J., & Ambrose, P. G. (2011). Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3244–3253. <https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>

Thwaites, G. E., Duc Bang, N., Huy Dung, N., Thi Quy, H., Thi Tuong Oanh, D., Thi Cam Thoa, N., Quang Hien, N., Tri Thuc, N., Ngoc Hai, N., Thi Ngoc Lan, N., Ngoc Lan, N., Hong Duc, N., Ngoc Tuan, V., Huu Hiep, C., Thi Hong Chau, T., Phuong Mai, P., Thi Dung, N., Stepniewska, K., Simmons, C. P., ... Farrar, J. J. (2005). The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(12), 2134–2141. <https://doi.org/10.1086/498220>

Trousseau, A. (1842). Symptômes de la fièvre cérébrale chez les enfants. 1842; 2: 87–90.

Uysal, G., Köse, G., Güven, A., & Diren, B. (2001). Magnetic resonance imaging in diagnosis of childhood central nervous system tuberculosis. *Infection*, 29(3), 148–153. <https://doi.org/10.1007/s15010-001-2014-9>

Vaamonde, P., Castro, C., García-Soto, N., Labella, T., & Lozano, A. (2004). Tuberculous Otitis Media: A Significant Diagnostic Challenge. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 130(6), 759–766. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.12.021>

Valleix, I. (1838). De la méningite tuberculeuse chez l'adulte. Archives générales de Médecine. série III(1): 5–29.

van der Weert, E. M., Hartgers, N. M., Schaaf, H. S., Eley, B. S., Pitcher, R. D., Wieselthaler, N. A., Laubscher, R., Donald, P. R., & Schoeman, J. F. (2006). Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(1), 65–69. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000183751.75880.f8>

van Laarhoven, A., Dian, S., Aguirre-Gamboa, R., Avila-Pacheco, J., Ricaño-Ponce, I., Ruesen, C., Annisa, J., Koeken, V. A. C. M., Chaidir, L., Li, Y., Achmad, T. H., Joosten, L. A. B., Notebaart, R. A., Ruslami, R., Netea, M. G., Verbeek, M. M., Alisjahbana, B., Kumar, V., Clish, C. B., ... van Crevel, R. (2018). Cerebral tryptophan metabolism and outcome of tuberculous meningitis: An observational cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(5), 526–535. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30053-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30053-7)

van Toorn, R., Springer, P., Laubscher, J. A., & Schoeman, J. F. (2012). Value of different staging systems for predicting neurological outcome in childhood tuberculous meningitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official*

Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 16(5), 628–632. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0648>

van Well, G. T. J., Paes, B. F., Terwee, C. B., Springer, P., Roord, J. J., Donald, P. R., van Furth, A. M., & Schoeman, J. F. (2009). Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: A retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*, 123(1), e1-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1353>

Vanjare, H. A., Gunasekaran, K., Manesh, A., Mishra, A. K., Mannam, P., Iyadurai, R., Jasper, A., & Mani, S. (2021). Evaluation of Intracranial Vasculitis in Tuberculous Meningitis using Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging Technique. *The International Journal of Mycobacteriology*, 10(3), 228. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_117_21

Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal, Relatório 2020-2022, Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Wang, J.-T., Hung, C.-C., Sheng, W.-H., Wang, J.-Y., Chang, S.-C., & Luh, K.-T. (2002). Prognosis of tuberculous meningitis in adults in the era of modern antituberculous chemotherapy. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 35(4), 215–222.

Wasay, M., Kheleani, B. A., Moolani, M. K., Zaheer, J., Pui, M., Hasan, S., Muzaffar, S., Bakshi, R., & Sarawari, A. R. (2003). Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 13(3), 240–247.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Obtido 1 de maio de 2024, de <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240029415>

WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2021 update. Obtido 2 de maio de 2024, de <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240046764>

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. (sem data). Obtido 23 de março de 2024, de <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549639>

Yaramiş, A., Gurkan, F., Elevli, M., Söker, M., Haspolat, K., Kirbaş, G., & Taş, M. A. (1998). Central nervous system tuberculosis in children: A review of 214 cases. *Pediatrics*, *102*(5), E49. <https://doi.org/10.1542/peds.102.5.e49>

Yuen, C. M., Sekadde, M. P., Kaiser, B., Waning, B., & Graham, S. M. (2023). Towards Shorter, Child-Friendly Regimens for Treatment of Tuberculosis Disease and Infection in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *42*(3), e77. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003729>