

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde declarou a Tuberculose (TB) uma emergência global em 1993 ao reconhecer a sua importância crescente como um problema de saúde pública. A tuberculose é uma doença bacteriana que se transmite principalmente de pessoa a pessoa, por via aérea. O agente causal é *Mycobacterium tuberculosis*.^{5,35,36}

Os governos de muitos países de alta prevalência negligenciaram no passado o controlo da TB. Os programas anti-tuberculose não conseguiram atingir elevadas taxas de detecção e de cura dos doentes infecciosos (com microscopia positiva) estando entre as causas do fracasso do controlo da doença as seguintes:³⁵

- Não estar assegurada a acessibilidade aos serviços de diagnóstico e tratamento, incluindo à toma observada directamente (TOD);
- Regimes de tratamento inadequados e deficiente adopção de regimes de tratamento estandardizados;
- Falta de sistemas de informação e supervisão para uma avaliação rigorosa dos resultados do tratamento;
- Inadequação das políticas de reforma da saúde, com cortes orçamentais e consequente redução do suporte financeiro dos serviços de saúde periféricos.

Com a melhoria das condições socioeconómicas e com o advento da quimioterapia, a incidência da TB começou a decrescer progressivamente, principalmente nos países desenvolvidos, mas actualmente, não apenas a evolução da multirresistência a drogas, a dificuldade no controlo da aderência ao regime terapêutico pelos doentes, o crescimento populacional, a pobreza, mas também o estado de imunodeficiência dos doentes VIH-positivos têm sido campo propício para a larga disseminação da TB no mundo.¹

Em 2007, 202 de 212 países e territórios comunicaram à OMS dados de notificação de TB correspondentes a 2006. Para esse ano, notificou-se um total de 5,1 milhões de novos casos (de uma cifra estimada de 9,2 milhões) nesses 202 países e territórios, dos quais 2,5 milhões (50%) eram novos casos bacilíferos. 83% do total de casos corresponde às Regiões de África, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental.⁵

Existe ainda uma grande preocupação com a incidência de casos relatados de TB multirresistente a drogas (TB-MRD). No ano de 2006 a OMS contabilizou a notificação de 23353 casos TB-MRD, dos quais um pouco mais que a metade se situavam na Europa. Dos casos notificados, apenas 2032 apresentavam projectos e programas de tratamento aprovados pela *Green Light Committee*³⁷ (GLC) que eram satisfatórios pelos padrões estabelecidos pela OMS,³⁷ o que demonstrou como uma possível causa para a resistência a falta de critério e incumprimento de planos terapêutico previamente aprovados pela OMS.

Em resposta a esta situação, foi desenvolvido um novo enquadramento para o controlo efectivo da TB, sendo introduzida uma estratégia global designada DOTS (*Direct Observed Treatment Short Course*), que será abordada mais adiante neste documento.

A TB pode atingir qualquer órgão do corpo humano. A forma mais comum da doença é a de afecção pulmonar denominada TBP. A forma disseminada da TB é conhecida como “miliar” pelas características radiográficas dos pulmões que formam milhares de pequenas lesões em forma de sementes. Nessa manifestação da TB, a doença não se limita aos pulmões, atingido, simultaneamente, vários órgãos devido à disseminação sanguínea. A designação de Tuberculose Extrapulmonar (TBEP) refere-se a doença que afecta órgãos fora do parênquima pulmonar.

Um em cada cinco doentes diagnosticados com TB apresenta um tipo extrapulmonar. As formas mais comuns incluem gânglios linfáticos (especialmente pescoço e axilas), pleural e TB disseminada. As menos frequentes são a pericárdica e a meníngea.^{6,7,8,9}

No Brasil, em 1992, foram notificados 85 955 casos de TB. Em 1993, excluindo o Rio de Janeiro, foram notificados 73 577 casos de todas as formas, dos quais 10 663 foram extrapulmonares (14,5%). Do total de casos extrapulmonares, a TBM foi responsável por 541 casos, correspondendo a um percentual de 5,1%. Quanto à distribuição por faixa etária, dos 551 casos de meningite, 140 ocorreram na faixa etária entre 0 a 4 anos (25%), seguidos de 106 casos (19,1%) entre 30 a 39 anos.²⁰

Neurotuberculose, que é a tuberculose (TB) do sistema nervoso central (SNC), particularmente meningite tuberculosa (TBM), resulta do mecanismo complexo em que operam mudanças multifactoriais em toda a estrutura e composição celular do cérebro, cerebelo e medula, que podem ser detectadas por microscopia electrónica ou ao exame de peças à macroscopia.

A TBM é a forma mais grave de infecção do *Mycobacterium tuberculosis*, causando morte ou sequelas neurológicas em mais da metade das pessoas afectadas a despeito da quimioterapia.^{24,36} A TBM apresenta um quadro clínico, comumente, de início insidioso, embora alguns casos possam ter um começo abrupto, marcado pelo surgimento de convulsões. Na maioria dos casos de TBM, há alteração pulmonar, observada ao exame radiológico.

2. AGENTE ETIOLÓGICO

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é constituído de várias espécies, a saber: *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum*. O *M. tuberculosis* é um bacilo não formador de esporos, sem flagelos e que não produz toxinas. É uma espécie aeróbica estrita, necessitando de oxigénio para crescer e se multiplicar. Tem a forma de bastonete medindo de 1 a 4 micrómetros. Quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen, fixa a fucsina, não se descorando após tratado pelos álcoois (álcool-ácido resistente).

3. RESERVATÓRIO

Embora existam alguns animais que possam ser reservatório, é o homem, com a forma de TB pulmonar bacilífera, o principal reservatório e o que tem maior relevância a nível epidemiológico.

4. TRANSMISSÃO

A transmissão da TB ocorre principalmente por via aérea, pela qual os bacilos penetram com o ar inspirado e alojam principalmente na porção mais periférica dos pulmões. Os casos de TB pulmonar com baciloscopia de expectoração positiva são a principal fonte de infecção.

Note-se que um espirro de um doente com tuberculose projecta no ar cerca de dois milhões de bacilos. Através da tosse, cerca de 3,5 mil partículas são igualmente projectadas para a atmosfera. Ao eliminarem um grande número de bacilos através do ar

exalado constituem um foco de infecção para todos os contactos directos, podendo levar ao desenvolvimento de formas graves da doença TB, incluindo a forma TBM.³⁵ Outras vias são excepcionais. A presença de soluções de continuidade na pele e mucosas pode servir como porta de entrada directa do bacilo.

A maior parte das vezes o organismo resiste e a pessoa não adoece. Contudo, por vezes, o organismo resiste no momento, mas continua a albergar o micróbio, motivo pelo qual quando fragilizado por alguma outra doença, como a sida, o cancro, a diabetes ou o alcoolismo, acaba por não resistir.³⁵ A maior fragilidade do sistema imunitário de crianças e idosos, explica a maior probabilidade destes de adoecerem logo após estarem em contacto com um tuberculoso.

Em uma pequena proporção de casos, o bacilo é transmitido aos seres humanos através de leite não esterilizado provenientes de vacas leiteiras previamente infectadas. Este modo de transmissão desempenha um papel menor na história natural da doença em seres humanos.

5. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

A TBM não sofre variações sazonais. A sua distribuição, como a da TB, não é igual em todos os continentes. A OMS relata que os cinco países que registam o maior número de casos foram, em ordem, Índia, China, Indonésia, África do Sul e a Nigéria. É na Região Africana que a taxa de incidência para 100 000 habitantes atinge o valor mais alto (363/100 000).⁵

A doença guarda íntima relação com os índices socioeconómicos, principalmente naqueles países onde a população está sujeita à desnutrição e às condições precárias de habitação. A morbidade e a mortalidade, de uma forma geral, são maiores no sexo

masculino. Em relação à faixa etária, o risco de adoecimento é elevado nos primeiros anos de vida, muito baixo na idade escolar, voltando a aumentar na adolescência e início da idade adulta. Pode ocorrer em qualquer idade, contudo é pouco comum nos menores de 6 meses e rara antes dos 3 meses de idade. Os grupos etários mais avançados e os indivíduos VIH-positivos também contribuem para um maior adoecimento.

Em relação à União Europeia, Portugal é um dos países com maior incidência de casos notificados e com maior expressão dos aspectos que lhe conferem o carácter de infecção emergente.^{35,36}

Segundo o Ministério da Saúde português, em 2006, Portugal assistiu a uma redução acentuada do nível endémico da tuberculose, directamente associada à melhoria dos índices de desempenho do Plano Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT), com uma evidente redução da prevalência da resistência aos antibióticos específicos. Contudo, esta situação é menos favorável nas grandes áreas urbanas de Lisboa, Porto e Setúbal, onde se concentra a maior parte dos casos registados no país e onde o ritmo de declínio é mais lento. Nestas áreas, incidem com particular intensidade os mais determinantes factores de risco, com conseqüente impacto negativo no sucesso terapêutico e no aumento da resistência aos fármacos.³⁵

No passado, a TBM era uma das mais temidas complicações da TB primária em crianças pequenas, sendo responsável por cerca de um em mil casos e quase sempre resultando em morte. Hoje em dia é mais comum em adultos que em crianças.²²

Em casos mais raros a TBM é a primo-infecção. Em geral, a TBM é uma complicação precoce da TB primária (primo-infecção), ocorrendo frequentemente nos primeiros seis meses após a infecção, ou se manifestando após um período de anos.

A pandemia da SIDA teve impacto dramático na epidemiologia da TB, conseqüência da maior probabilidade de reactivação da infecção latente por

Mycobacterium tuberculosis e da rápida progressão das infecções recentemente adquiridas.^{16,17}

Cerca de 200 mil pessoas VIH-positivas morrem, por ano, devido a TB, sendo a maior parte delas na África.⁵

A incidência de TBM é um indicador epidemiológico importante de uma região, já que guarda estreita correlação com a incidência de casos bacilíferos na população adulta.

A TBM não é transmissível.²⁰ Quando for associada à TB pulmonar bacilífera, a transmissibilidade mantém-se enquanto houver doença pulmonar activa, na ausência de tratamento específico. A transmissão dá-se principalmente por via aérea, pela qual os bacilos penetram com o ar inspirado e vão atingir as porções mais periféricas do pulmão. A terapêutica da TB, quando prescrita e seguida correctamente, anula praticamente a contagiosidade dos doentes bacilíferos nos primeiros quinze dias de tratamento.²⁰

Das lesões tuberculosas do SNC, os tuberculomas são mais frequentes que os abscessos e diferenciam-se destes por serem mais ricos na reacção granulomatosa, enquanto os últimos apresentam-se como uma cavidade com a parede pobre em reacção granulomatosa e preenchida por material necrótico.^{2,3}

A forma clássica de apresentação da neurotuberculose é a meningite. Os tuberculomas cerebrais são formas raras de neurotuberculose e resultam da disseminação hematogênica de focos distantes de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Aproximadamente 1% dos pacientes com tuberculose do sistema nervoso central desenvolve tuberculomas intracranianos, poucas semanas ou meses após o início da quimioterapia tuberculostática. Os tuberculomas podem ser intraparenquimatosos ou meníngeos. São, frequentemente, lesões solitárias, embora possam ser múltiplos em 15 a 34% dos casos.^{49,52}

Os sintomas produzidos pelo tuberculoma dependem de sua localização. Em crianças há predomínio de lesão infratentorial, enquanto, nos adultos, predominam no

compartimento supratentorial, acometendo, principalmente, os lobos frontal e parietal. Os tuberculomas maiores podem produzir sintomas semelhantes aos de um processo expansivo mas muitos não são acompanhados de sinais e sintomas de lesão cerebral focal. A involução das lesões é lenta e não necessariamente significa resistência medicamentosa ou falta de aderência ao tratamento.^{49,50}

Durante o curso da doença, ocorre formação de exsudado inflamatório que envolve as estruturas situadas no espaço subaracnoideo da base do crânio, podendo promover bloqueio da circulação do líquido cefalorraquideo (LCR), determinando aumento da pressão intracraniana e alterações no exame do LCR.¹⁵

O substrato anatomo-patológico da meningite tuberculosa é representado por exsudado espesso e gelatinoso, composto por fibrina, linfócitos, plasmócitos e outras células mononucleares, alguns leucócitos polimorfonucleares e áreas de necrose de caseificação. Este exsudado envolve as meninges da base e oblitera as cisternas pontinas e interpedunculares, além de se alastrar em torno do bulbo, do pavimento do terceiro ventrículo e da região subtalâmica, envolvendo também o quiasma óptico e a base dos lobos temporais. As artérias são comprometidas pela inflamação que ocorre na adventícia, média e na íntima, produzindo áreas de enfarte; os nervos cranianos são atingidos ao atravessarem o espaço subaracnoideo intensamente inflamado.^{15,51}

Em 25 a 50% dos casos de tuberculose cerebral, existe alteração prévia do RX de tórax, compatível com doença em actividade, podendo chegar a 83% no caso de países subdesenvolvidos, a exemplo da Índia, Chile e Brasil.^{2,4} A tomografia computadorizada (TC) do crânio, é o melhor método para o acompanhamento desses pacientes, com sensibilidade em torno de 83%, porém, por si própria, não permite a diferenciação de tuberculomas e abscesso cerebral.^{2,3}

6. APRESENTAÇÃO DO QUADRO CLÍNICO E SINTOMATOLOGIA

O quadro clínico da Meningite Tuberculosa é, geralmente, de início insidioso, embora alguns casos possam ter um começo abrupto, marcado pelo surgimento de convulsões. O quadro clínico passa a ser mais sugestivo do diagnóstico apenas nas fases mais avançadas da doença, em que podem ocorrer alterações do humor e temperamento do doente, sinais meníngeos, paralisias de nervos cranianos (principalmente do oculomotor), hemiparesias, convulsões, alterações de consciência e coma.⁶

Existem diferentes divisões do estagiamento do quadro clínico como é representado na Tabela 1. Normalmente é dividido em 3 estágios. O primeiro, geralmente, tem duração de 1 a 2 semanas, com sintomas inespecíficos, como: febre, mialgias, sonolência, apatia, irritabilidade, cefaleia, anorexia, vômitos, dor abdominal e mudanças súbitas do humor. A suspeita clínica é difícil e o diagnóstico é feito pelo exame do líquido. No segundo estágio, persistem os sintomas sistêmicos, mas surgem sinais de lesão de nervos cranianos, exteriorizando-se por paresias e plegias, estrabismo, ptose palpebral, irritação meníngea e hipertensão intracraniana. Podem surgir sinais de encefalite, com tremores periféricos, distúrbios da fala, trejeitos e movimentos atetóides das extremidades. No terceiro, surgem déficit neurológico focal, opistótono, rigidez de nuca, alterações do ritmo cardíaco e da respiração, sinais de acometimento de pares cranianos, abaulamento das fontanelas nas crianças mais pequenas, e graus variados de perturbação da consciência, até chegar ao coma. Em qualquer estágio clínico da doença, pode-se observar convulsões focais ou generalizadas. O exame objectivo revela, muitas vezes, sinal de Brudzinski positivo (flexão da perna sobre a coxa e desta sobre a bacia quando se flexa o pescoço com o doente em decúbito dorsal) e sinal de Kernig positivo (rigidez da nuca). A paralisia dos nervos cranianos é o resultado da presença de exsudado na base do cérebro. Os

tuberculomas e as oclusões vasculares podem provocar quadros neurológicos focais e crises de epilepsia.⁶

A sintomatologia da meningite depende muito da idade, sendo sempre muito inespecífica em crianças de pouca idade. Em crianças maiores e adultos, dor de cabeça (cefaleia), febre, fotofobia (intolerância à luz), náuseas, vômitos, letargia, irritabilidade devem levar à suspeita diagnóstica. Alterações do comportamento e do estado de alerta de uma criança são manifestações muito importantes que levam ao diagnóstico de meningite.

Ao exame físico, a rigidez de nuca (em virtude da inflamação das meninges), abaulamento da fontanela (moleira e crianças menores) devido a hipertensão intracraniana, sinais de Kernig e Brudzinski são evidências a favor de meningite e exigem a exploração diagnóstica detalhada tendo em vista o risco de tal diagnóstico passar despercebido.

Tendo em conta a diversidade da apresentação clínica pode-se concluir que o diagnóstico de meningite Tuberculosa através da apresentação é muito difícil e requer uma grande experiência por parte do clínico, sendo assim necessário recorrer a exames auxiliares de diagnóstico em caso da menor suspeita.

Estágios Clínicos da Meningite Tuberculosa

A-Lincoln et al:¹⁰

- Estágio I: febre não específica com ausência de sinais neurológicos;
- Estágio II: há sinais de irritação meníngea com alterações neurológicas, mas sem alteração do nível de consciência;
- Estágio III: sinais neurológicos maiores associado com alteração de nível de consciência, podendo chegar a coma ou alterações sensoriais.

B-Gordon e Parsons:^{11;12;13}

- Estágio 1: consciência completa;
- Estágio 2: sonolento ou com sinal neurológico focal;
- Estágio 3: comatoso.

C- Newton41:¹⁴

- Estágio I: Consciência normal, sem sinais neurológicos;
- Estágio II: Sinal neurológico focal;
- Estágio III: Coma.

Tabela1- Estágios clínicos da Meningite Tuberculosa

A apresentação e o estágio clínico do doente estão directamente relacionados com a fisiopatologia da doença tuberculosa. A hipertensão craniana e disseminação hematológica são factores que determinam a necessidade urgente do estabelecimento de terapêutica antituberculosa precoce, sendo esse o factor primordial do prognóstico.

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da Meningite Tuberculosa é de extrema importância a nível prognóstico, porém, infelizmente, a maioria só é diagnosticada nos estágios avançados, justificando assim, a alta letalidade e a ocorrência de sequelas. A suspeita diagnóstica de neurotuberculose deve originar imediata avaliação clínica, laboratorial e através de métodos de imagem para comprovação desta possibilidade.

7.1. Citologia e Bioquímica do Líquido Cefalorraquideo - É o exame mais importante para o diagnóstico de neurotuberculose.^{11,14}

Na maioria dos casos suspeitos clinicamente de TB meníngea, a punção lombar é uma técnica segura porém, antes de sua realização deve ser efectuado sempre um exame neurológico. A punção lombar é arriscada no caso de o doente apresentar um défice neurológico focal (espaço cerebral ocupado pela lesão), ou se a fundoscopia mostrar edema papilar (hipertensão intracraniana). É mais seguro iniciar o tratamento com drogas anti-TB, fundamentado apenas no diagnóstico presuntivo, do que arriscar uma punção lombar com alterações neurológicas na exploração.⁶

O exame citológico do líquido apresenta sensibilidade praticamente completa, em relação à tuberculose meníngea, sendo raros os casos que apresentam celularidade normal.¹³ Alguns dos casos em que tal ocorre, poderá estar relacionado com a localização

da lesão e sua influência no exame do LCR se dará por esta bloquear a sua circulação. Quando tal ocorre em doentes com alta suspeita de meningite tuberculosa e alterações imagiológicas significativas a realização de uma punção por via cisternal pode auxiliar no diagnóstico.¹⁵

O LCR na Meningite Tuberculosa pode estar límpido ou turvo. A contagem de leucócitos normalmente é abaixo de 300-500 por mm³ com predomínio de polimorfo nucleares na fase inicial da doença e posteriormente com predomínio de linfócitos.

A sensibilidade da pleocitose linfocitária, como parâmetro diagnóstico da Meningite Tuberculosa é extremamente elevada, sendo incluída como obrigatória em todos os critérios diagnósticos estabelecidos por diferentes autores, já a especificidade do exame é reduzida.^{17,18}

A glicose em 80% a 90% dos pacientes está diminuída (menos de 40mg ou menos da metade da glicemia).²³ Eventualmente, encontra-se glicose normal ou aumentada em casos comprovados de meningite tuberculosa.²¹

Na fase inicial da doença, os valores de proteína líquórica são normais ou discretamente elevados, podendo mais tarde atingir valores > 0.8g por litro.²³

Alguns dos resultados dos exames do LCR podem ser normais, nomeadamente nos doentes VIH-positivos. Nestes doentes, VIH- positivos com meningite tuberculosa, a percentagem de resultados normais dos diversos parâmetros é a seguinte: glicose 15%, proteínas 40%, leucócitos 10%.⁶

As várias alterações encontradas no líquido são de grande importância no diagnóstico diferencial entre a Meningite Tuberculosa, outras formas de meningite e demais afecções que causem alterações no LCR. Essas alterações são demonstradas de maneira sucinta e esquemática na Tabela 2.

Condição	Pressão (mmHg)	Aspecto	Células (por mm ³)	Proteína (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Outras
Normal	< 160	Límpido	0 a 5 MN < 3 m = 1 a 3 PMN RNs < 30 MN Hem = 20 a 50	Lombar = 15 a 35 Ventricular = 5 a 15 RNPT = até 170 < 7 d = até 150 < 6 m = até 65	50 a 80 2/3 da glicemia	DHL = 2 a 27U/L
Acidente de Punção	Normal ou baixo	Sanguíneo ou xantocrômico	Aum. 1 leuc/700 hem Hem não crenadas	Aum 1 mg/800 hem	Normal	Tende a clarear em 5 a 10 min
M. bacteriana	200 a > 750	Opalescent ou purulento	Tende ao milhar Predom. PMN	Tende a centenas	Dim tende a 0	DHL > 28 U/L
M. bacteriana inicial ou parcial	Pouco aum	Opalesce	Pouco aum Predom. PMN	Aum	NI ou dim	DHL > 28 U/L
M. tuberculosa	150 a > 750	Opalescente com fibrina	250 a 500 Predom. PMN no início Depois predom. MN	45 a 500 tende a aum	tende a 0	Suspeitar SIDA/pesq. VIH
M. fúngica	Aum	Límpido a opalescente	10 a 500 No início predom. PMN Depois predom. MN	Aum	Dim	SIDA
M. viral	Normal ou pouco aum	Límpido (se células < 300)	< 100 PMN no início Depois MN	20 a 125	NI ou pouco dim	DHL < 28 U/L
Neurosífilis	Normal até 400	Límpido (se proteína < 150)	10 a 100 Pred. MN	25 a 150 Tende a aum.	NI	Serlg. no LCR +
Abscesso cerebral	Normal ou pouco aum	Límpido	5 a 500 c/ > 80% PMN	Pouco aum.	NI ou Dim	Indicado RNM

Tabela 2 – Alterações da Citologia e Bioquímica do Líquor

A reacção de polimerização em cadeia (PCR) para o material genético do *Mycobacterium tuberculosis* constitui procedimento de amplificação de DNA para detecção e identificação do agente no líquido.

Tem a vantagem de ser método específico e bastante rápido, com possibilidade de oferecer o resultado em torno de 6 a 8 horas. Como vantagem adicional, é factível mesmo

semanas após o início da terapia antituberculosa, quando as culturas já resultam negativas.^{31,34}

Sob aspecto geral, o exame é bastante promissor, por ser específico e apresentar sensibilidade maior que outros métodos como a baciloscopia. Entretanto, ainda são limitados os dados disponíveis na literatura sobre o exame de PCR no líquido para o diagnóstico de neurotuberculose. Sendo inclusive aconselhado por alguns autores a reserva na interpretação dos resultados da PCR no expectoração para diagnóstico da TB pulmonar.^{32,34}

7.2. Cultura Liguórica - O exame *gold standard* para comprovação de neurotuberculose é o isolamento bacteriano do líquido, como no diagnóstico de qualquer infecção. As culturas são realizadas em meio de Loewenstein Jensen. Alguns autores relatam sensibilidade de até 50 a 70%, quando 5 a 10 ml de líquido são processados, entretanto, percentuais inferiores, em torno de 30%, são mais frequentemente relatados.²⁷

O maior problema da cultura do líquido é o longo período de crescimento do bacilo nos meios disponíveis hoje em dia que é em torno de 4 a 8 semanas, o que inviabiliza este exame como meio de decisão clínica.

A comprovação diagnóstica através da cultura do líquido, presta-se assim, mais a ratificar a decisão terapêutica prévia, dando continuidade à medicação específica. Uma vez que a espera do seu resultado para início do tratamento levaria a danos irreversíveis a nível neurológico ou a morte na maioria dos casos.¹⁴

A baciloscopia directa do líquido feita com a coloração de Ziehl-Nielsen é raramente positiva. Quando volumes maiores de líquido são colhidos (10 a 20 mL) e realiza-se a coloração do sedimento ou da película que se forma no sobrenadante, a sensibilidade do exame aumenta bastante.²²

7.3. Exame Histopatológico – O exame histopatológico através de excisão cirúrgica para esclarecimento etiológico não é recomendado pelos riscos deste procedimento. Porém nos casos em que for necessário uma drenagem de abscesso ou a realização de uma derivação por hidrocefalia, deve ser aproveitado para a identificação etiológica.

A TBM é reconhecida como uma meningite granulomatosa com necrose de caseificação.²⁵

7.4. Dosagem da Adenosina Deaminase (ADA) – Os níveis de Adenosina Deaminase nos líquidos orgânicos reflecte a actividade imuno-celular no mesmo, principalmente relacionada aos linfócitos T.²⁸ As patologias crónicas, particularmente as infecciosas, em que há grande actividade dos linfócitos, apresentam elevação nos níveis de ADA nos líquidos circundantes. Muitos pesquisadores relatam boa sensibilidade na determinação da ADA no LCR para o diagnóstico TBM, mas existem muitas variações quanto a especificidade. Porém, todos os autores relatam que a ADA é apropriada na investigação da TBM apesar de ser de maior importância no estudo do derrame pleural.^{26,27}

7.5. Teste de Mantoux (PPD) – O teste da tuberculina é de difícil interpretação para o diagnóstico da TBM. O resultado positivo que se verifica, origina forte dúvida na interpretação, principalmente em crianças vacinadas a pouco tempo. Uma vez que esse resultado tanto pode indicar a sensibilização ao bacilo infectante, como pode indicar a sensibilidade à vacinação da BCG.

Já nos resultados em que o Mantoux é negativo não podem excluir o diagnóstico de TBM, uma vez que diversos factores podem interferir neste resultado originando um elevado percentual de falsos negativos.²⁹ Entre as causas da negatividade se a

imunodepressão causada pela própria TBM, a co-infecção com o VIH, e o uso de corticóides.

Assim a utilidade do teste Mantoux para neurotuberculose no presente momento, é de relevância duvidosa. O que explica a sua exclusão dos critérios de diagnóstico.¹⁹

7.6. Exames Imagiológicos – A tomografia Computadorizada e a Ressonância Magnética revolucionaram o diagnóstico e o acompanhamento da TBM.²³ Embora as duas sejam usadas no diagnóstico e detecção de complicações da TBM, as características radiológicas são consideradas não específicas quando avaliadas individualmente, porém a combinação de achados pode melhorar a especificidade.³⁰

A característica mais específica (100%) para a TBM é a hiperdensidade nas cisternas basais antes da administração de contraste IV, a mais sensível (89%) da TBM é o reforço basal. Uma combinação de características (hidrocefalia, isquémia, e reforço basal) é tão específica quanto a hiperdensidade nas cisternas pré-contraste, mas tem uma sensibilidade menor (41%). No estudo de *Andronikou*³⁰ houve diferenças estatisticamente significativas na presença de hidrocefalia ($p = 0.0016$), isquémia ($P = 0.0014$), reforço basal ($P < 0.0001$) e densidade pré-contraste ($P < 0.0001$) entre grupos de pacientes positivos e negativos para TBM. A presença de granulomas não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos ($P = 0,44$).³⁰

Os achados de tomografia computadorizada para neurotuberculose são bastante sugestivos do diagnóstico, além de permitir avaliar a extensão e complicações locais podendo porém ser completamente normal no início do curso da doença, sendo aconselhável sua realização.

7.7. Outros – Existem outros teste em estudo para auxiliar no diagnóstico de TBM, mas todos têm se demonstrado com especificidade ou sensibilidade inferior à necessária, ou são muito caras, ou não avaliam com precisão o local da infecção por TB.^{34,22}

Recentemente surgiram no mercado novas técnicas, os *interferon gamma release assays* (IGRA), considerados muito úteis para o diagnóstico da tuberculose latente. Em alguns casos de tuberculose activa (tuberculose extrapulmonar ou perante forte suspeita de doença sem que se consiga confirmação bacteriológica) poderá ajudar a fortalecer a suspeita de doença, permitindo uma melhor orientação do caso. Alguns achados podem ainda apontar para um diagnóstico, ou ao menos reforçar a suspeita de TBM.³⁸

A constatação de TB pulmonar em doente com alterações neurológicas reforça a evidência de que as alterações no sistema nervoso central possam ter a mesma etiologia.³⁴

Outro factor que pode apontar a favor da etiologia tuberculosa é a detecção de focos infecciosos nos contactos directos do paciente. Apesar de muitas vezes as fontes de contágio não serem detectadas a pesquisa de foco nos contactos mais próximos é aconselhado por alguns autores.^{13,19}

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A TBM deve ser diferenciada de outras doenças infecciosas que comprometem o sistema nervoso central.

O ponto de partida inicial deve ser a exclusão de outras formas de meningites como as virais, outras meningites bacterianas (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*) e meningite fúngica (*Cryptococcus neoformans*). Também é importante levar em conta afecções neoplásicas que possam atingir o SNC,

assim como hematoma subdural, abscesso cerebral e outros transtornos que possam levar ao aumento da pressão intracraniana e a alterações do estado de consciência.

9. COMPLICAÇÕES

Existe uma relação directa entre a precocidade diagnóstica e o prognóstico, de maneira que quanto mais rápido for instituído o tratamento para a TBM, melhor serão as expectativas prognósticas do doente. Infelizmente, a maioria só é diagnosticada nos estágios mais avançados da doença levando assim, a alta letalidade (cerca de 21 a 65%)^{41,42,43,44} e a ocorrência de sequelas tais como hidrocefalias, vasculites, AVC e paralisias dos diferentes pares cranianos levando aos variados níveis de dependência.

10. GRAVIDADE DA TUBERCULOSE

A carga bacilar, a extensão da doença e a localização anatómica são os factores determinantes da gravidade da doença e, assim, da escolha do tratamento adequado. O envolvimento de determinada região anatómica resulta em classificação de doença grave se existir risco de vida significativo a curto prazo (ex. TB pericárdica), risco de lesões subsequentes graves (e.g. TB vertebral), ou ambos (ex. TB meníngea).³⁶

A TB miliar, disseminada, é considerada grave. As seguintes formas de TBEP são classificadas como graves: meníngea, pericárdica, peritoneal, pleural com derrame bilateral ou extenso, vertebral, intestinal, génito-urinária. As formas de TB dos gânglios linfáticos, da pleura com derrame unilateral, dos ossos (excluindo a coluna vertebral), das

articulações periféricas e da pele são classificadas como apresentações menos graves da doença.³⁶

11. TRATAMENTO/PREVENÇÃO

A quimioterapia da TB adequadamente aplicada é efectiva na cura dos casos infecciosos, interrompendo a cadeia de transmissão. A melhor prevenção da TB é, assim, a cura dos casos infecciosos por isso a colocação destes temas na mesma alínea.

Na maioria dos países europeus, as crianças são vacinadas à nascença com BCG e, em meio urbano, as taxas de cobertura vacinal são em geral elevadas (>80%). A vacina não evita a infecção com o bacilo da tuberculose humana, *Mycobacterium tuberculosis*, mas ajuda o vacinado a retardar a proliferação das micobactérias a partir do local de primo-infecção. A vacina reduz a letalidade por formas sistémicas de tuberculose, mas a eficácia da sua protecção contra a tuberculose pulmonar é controversa.

O Plano Nacional de Vacinação português segue as orientações da OMS, recomendando a BCG no recém-nascido, desde que o seu peso seja igual ou superior a 2 Kg. A vacina deve ser administrada na maternidade. Quando tal não for possível será administrada no centro de saúde, no calendário recomendado. A vacina não está indicada para alguns casos tais como:³⁹

- Gravidez;
- Imunodeficiência celular, congénita ou adquirida;
- Tratamentos imunossupressores;
- Infecção por VIH;
- Malnutrição grave;
- Doença sistémica grave;
- Recém-nascidos com peso, à nascença, inferior a 2 000 g;

- Doenças cutâneas generalizadas (doenças sépticas ou eczemas generalizados);
- Tuberculose activa;
- Prova tuberculínica positiva;
- Doença aguda grave, com ou sem febre.

O Banco Mundial reconhece a estratégia DOTS (*Direct Observed Treatment Short Course*)^{5,35,36} como uma das medidas de saúde com melhor relação custo-efectividade e recomenda que o tratamento efectivo da TB seja incluído nos procedimentos clínicos essenciais, disponíveis nos cuidados de saúde primários (CSP) de cada país. Os governos são, desta forma, responsáveis por assegurar o controlo efectivo da TB através da estratégia DOTS.^{5,36}

Os pontos básicos da estratégia DOTS são referenciados na Tabela 3, e é aplicando esta estratégia que a OMS pretende atingir as metas propostas:^{5,6,36}

- Até 2015: O peso global de TB (prevalência *per capita* e taxa de morte) será reduzido de 50% em relação aos níveis de 1990.
- Até 2050: A incidência global de tuberculose activa será inferior a 1 caso por milhão de habitantes por ano.

Cinco componentes da estratégia DOTS:

1. Compromisso político sustentado;

2. Acesso assegurado ao dispositivo laboratorial para microscopia da expectoração, de qualidade controlada.

3. Quimioterapia estandardizada em regimes de curta duração para todos os casos, sob condições de gestão adequadas, incluindo a toma directamente observada.

4. Fornecimento ininterrupto de drogas de qualidade garantida;

5. Sistema de registo e análise de dados permitindo avaliar os resultados do tratamento em todos os doentes, assim como o desempenho do programa.

Tabela 3- Estratégia do DOTS

As drogas anti-tuberculosas participam nos regimes terapêuticos mediante três propriedades principais: actividade bactericida, actividade esterilizante e capacidade de prevenção de resistência. Estas propriedades têm expressão variável nas diferentes drogas.

A isoniazida e a rifampicina são as drogas de maior poder bactericida, sendo activas contra todas as populações de bacilos da TB. A rifampicina é a droga disponível com maior poder esterilizante. A pirazinamida e a estreptomicina também são bactericidas contra algumas populações de bacilos da TB. A pirazinamida é activa apenas em ambiente ácido. A estreptomicina é bactericida contra bacilos de TB de multiplicação rápida. O etambutol e a tiacetazona são usados em associação com as drogas mais poderosas para prevenir a emergência de bacilos resistentes.^{35,36} Os objectivos do tratamento da TB são citados na Tabela 4.

Objectivos do tratamento da Tuberculose
Curar o doente com TB
Prevenir a morte por TB activa ou os seus efeitos tardios
Prevenir recidivas de TB
Prevenir a transmissão de TB a outros indivíduos
Prevenir o desenvolvimento de resistência adquirida às drogas

Tabela 4- Objectivos do tratamento da TB^{35,36,37}

Nos doentes infecciosos é vital atingir todos estes objectivos, acautelando a prevenção da selecção de bacilos resistentes.

A designação dos regimes de tratamento da TB tem um código estandardizado. Cada droga anti-tuberculosa tem uma abreviatura (demonstrado na Tabela 5). Um regime de tratamento da TB consiste em duas fases: uma fase inicial e uma fase de continuação. Na codificação, o número que antecede cada uma das fases corresponde à duração dessa fase em meses. As letras entre parêntesis indicam combinações de dose fixa dessas drogas. Um número em *subscript* após a letra ou letras entre parêntesis (ex.3) indica o número de tomas por semana. Se não existir nenhum numero após a(s) letra(s) entre parêntesis significa que o tratamento é diário (ou 6 vezes por semana, excluindo, por exemplo, o

Domingo). Uma droga (ou drogas) alternativa aparece como uma letra (ou letras) entre parêntesis rectos.³⁶

MEDICAMENTO (ABREVIATURA)	DOSAGEM RECOMENDADA (MARGEM) EM mg/kg	
	DIARIAMENTE	3 VEZES POR SEMANA _a
Isoniazida (H)	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicina (R)	10 (8-12)	10 (8-12)
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	35 (30-40)
Estreptomicina (S)	15 (12-18)	15 (12-18)
Etambutol (E)	15 (15-20)	30 (20-35)
Tiacetozona _b (T)	2.5	Não aplicável

Tabela 5- Drogas e doses utilizadas no tratamento anti-tuberculosa^{5,35,36}

a A OMS não recomenda regimes de duas tomas semanais. Se um doente que esteja em regime de duas tomas semanais falhar uma toma, a dose omitida representa uma fracção da totalidade das doses maior do que se realizasse um regime de três doses semanais ou de toma diária. Assim, um regime de duas doses semanais associa-se a um risco aumentado de insucesso e de desenvolvimento de resistências. Nos doentes VIH-positivos este risco é ainda maior pelo que devem evitar-se regimes que não tenham pelo menos três tomas semanais.

b A OMS desaconselha o uso da tiacetozona por causa do risco de toxicidade grave, em particular nos indivíduos VIH-positivos. Deve ser substituída por etambutol, especialmente em áreas em que a infecção VIH é comum. A tiacetozona pode ser usada em combinação com a isoniazida na fase de continuação em áreas de baixa prevalência da infecção por VIH quando as circunstâncias financeiras impedem o uso do etambutol.

O regime de três tomas semanais facilita a supervisão da toma, reduz os custos e a inconveniência para o doente, na medida em que implica menos visitas. Por outro lado, liberta as equipas, em dias alternados, para tentar localizar e recuperar os doentes que interromperam o tratamento. Regimes intermitentes são usados em pleno nos dois maiores programas de TB com altos níveis de efectividade (China e Índia).³⁶

Na perspectiva da Saúde Pública, a prioridade principal de um Plano Nacional de Tuberculose é a identificação e cura dos casos infecciosos de TB, ou seja, doentes com TB pulmonar com microscopia positiva. Em situações de escassez de recursos, a gestão racional dos recursos é necessária para estabelecer prioridades entre as categorias diagnósticas da TB de acordo com o impacto e a relação custo-efectividade do tratamento

de cada categoria. As categorias diagnósticas são hierarquizadas de I (maior prioridade) a IV (menor prioridade).³⁶

CATÉGORIA DIAGNÓSTICA DE TB	DOENTES COM TB	REGIMES DE TRATAMENTO DA TB ^a	
		FASE INICIAL	FASE DE CONTINUAÇÃO
I	Doentes novos microscopia positivos; Novos TBP microscopia negativos com envolvimento parenquimatoso extenso; Formas graves de TB ou doença grave com infecção VIH concomitante. ^b	<i>Regime de 1ª escolha</i> 2 (HRZE) ^c	<i>Regime de 1ª escolha</i> 4 (HR) ou 4 (HR) ₃
		<i>Opcional</i> 2 (HRZE) ₃ S ₃	<i>Opcional</i> 6 HE ^d
II	Doentes com TBP com microscopia da expectoração positiva, previamente tratados: – recidiva; – re-tratamento após interrupção	<i>Regime de 1ª escolha</i> 2 (HRZ)E/1(HRZ)E ^e	<i>Regime de 1ª escolha</i> 5 (HR)E ^e
		<i>Opcional</i> 2(HRZE) ₃ S ₃ /1HRZE ₃	<i>Opcional</i> 5 (HRE) ₃
	– insucesso do tratamento da Categoria I ^d nos seguintes contextos: em contextos de PNT com bom desempenho, com dados representativos de VRD demonstrando elevadas taxas de TB-MR e/ou capacidade de realização de TSA, e disponibilidade de regimes da categoria IV em contextos de dados representativos da VRD demonstrando baixas taxas de TB-MR ou TSA individualizado revelando doença sensível às drogas. ou ausência de dados representativos de VRD; recursos insuficientes para regimes de categoria IV.	Estes doentes necessitam frequentemente de regimes estandardizados especialmente concebidos ou regimes individualizados <i>Regime de 1ª escolha</i> 2 HRZES/1HRZE ^a	<i>Regime de 1ª escolha</i> 5 HRE ^f
	<i>Opcional</i> 2(HRZE) ₃ S ₃ /1HRZE ₃	<i>Opcional</i> 5 (HRE) ₃	
III	Novos TBP microscopia negativos (outros que não os da categoria I) Formas menos graves de TBEP	<i>Regime de 1ª escolha</i> 2 HRZE ^g	<i>Regime de 1ª escolha</i> 4 HR ou 4 (HR) ₃
		<i>Opcional</i> 2 (HRZE) ₃	<i>Opcional</i> 6HE ^d
IV	Casos crónicos e de TB-MR (que mantêm expectoração positiva após retratamento supervisionado) ^h	Para esta categoria são sugeridos regimes estandardizados especialmente desenhados ou individualizados.	

Tabela 6- Regimes de tratamento recomendados pela OMS para cada categoria diagnóstica^{5,6,35,36}

a Os números que precedem as letras representativas das drogas de cada regime indicam a duração do tratamento (em meses). Os números em subscript indicam a frequência de administração das drogas (em dias por semana). Quando não há informação numérica em subscript significa que o tratamento é diário. A observação directa da toma é obrigatória na fase inicial e fortemente recomendada na fase de continuação quando esta inclui rifampicina e mandatória quando o tratamento é administrado intermitentemente.

b As formas graves de TB extrapulmonar são enumeradas na secção 10.

c A estreptomomicina pode substituir o etambutol. Na meningite tuberculosa o etambutol deve ser substituído pela estreptomomicina.

d Este regime pode ser considerado em situações em que o regime de primeira linha não pode ser aplicado do modo recomendado. Contudo, o regime 6HE, quando comparado com o 4HR, tem taxas mais elevadas de insucesso do tratamento e recidiva. Quando, na fase de continuação, se usa o regime 6HE, não está recomendada a administração intermitente da fase inicial do tratamento.

e É preferível a administração diária do tratamento. No entanto, a toma trissemanal na fase de continuação ou em ambas as fases, é também uma opção aceitável.

f Os casos de insucesso do tratamento podem ter risco aumentado de TB-MR, particularmente aqueles em que a rifampicina foi incluída na fase de continuação. Nestes casos é recomendada, quando disponível, a realização de testes de sensibilidade. Os casos de insucesso do tratamento em que se suspeita ou está confirmada a multi-resistência devem ser tratados com um regime da Categoria IV.

g O etambutol pode ser omitido nas seguintes situações: na fase inicial em doentes com TB limitada, não cavitada e com microscopia negativa e comprovadamente VIH negativos; doentes com formas pouco graves de TB extra-pulmonar; crianças com TB primária.

h O teste de sensibilidade aos antibióticos é recomendado nos casos de TB que são contactos de doentes com TB-MR.

Na meningite tuberculosa, o etambutol deve ser substituído pela estreptomicina.³⁶

A escassez de dados de ensaios clínicos controlados sobre as formas extra-pulmonares da TB como a TBM dificulta a elaboração das recomendações de tratamento.^{35,36,37} Na bibliografia estudada existe uma grande variabilidade no tempo recomendado para o tratamento da TBM. Todos os esquemas se apresentam tendo como base o esquema II da Tabela 6, variando apenas na fase de continuação do tratamento que em alguns casos se prolongam, dando tempos totais de tratamento que podem variar de 6 meses até 12-18 meses.

Segunda a Direcção Geral de Saúde afirma que na TBM, demonstrou-se que um regime de 6 meses com rifampicina ao longo de todo o tratamento é tão efectivo como o regime tradicional de 9-12 meses, desde que inclua a estreptomicina em vez do etambutol na fase inicial.^{35,36} Tal esquema também é defendido por outros autores como tendo resultados equiparáveis ao tratamento mais longo.⁴³

Outras entidades como a *British Thoracic Society* e a *American Thoracic Society* aconselham uma medida mais conservadora e adotam 8 a 10 meses de tratamento na fase de continuação do tratamento.^{43,44,45}

A adição de corticoesteróides já parece ter um maior consenso entre os diversos autores, que afirmam ser útil na TB pericárdica e meníngea quando existe hipertensão intracraniana, causada na maioria dos casos por uma hidrocefalia obstrutiva.^{5,35,36,38,43,44,45,47} Os autores defendem que a terapêutica adjuvante com corticoesteróide (dexametasona) reduziu a mortalidade em doente com TBM com mais de

14 anos. Tais benefícios são ainda explicados como sendo devido a uma redução da inflamação tanto sistemicamente quanto dentro do sistema nervoso central. Induz a redução das citocinas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano, de maneira a prejudicar a diapedese dos neutrófilos e células mononucleares e impedindo, assim, a morte e a ocorrência de vasculites, induzidas por acidentes vasculares cerebrais e hidrocefalias obstrutivas.^{46,47}

A nível do tratamento dos doentes VIH-positivos com dexametasona, os autores alertam para a necessidade de uma maior precaução e da necessidade de ensaios mais específicos, mais referem que os resultados obtidos são equivalentes aos doentes com TBM VIH-negativo.^{45,46,47}

A terapêutica medicamentosa com tuberculostáticos e corticóides (nos casos em que existe hipertensão intracraniana como na hidrocefalia) resolve a maioria dos casos, ficando reservada à cirurgia os casos de falência terapêutica.^{35,44,45,46,47} Sendo a principal cirurgia aplicada nestes doentes, a Derivação-Ventriculo-Peritoneal, indicada para doentes com hidrocefalia de grandes dimensões que ponham em risco imediato de vida e doentes sem indicação para fazer terapia com corticóides.^{47,48}

12. CASO CLÍNICO

HISTÓRIA DE ADMISSÃO

No dia 14/06/2006, doente sexo masculino, 23 anos, estudante do 5º ano de Medicina. Doente é natural do Rio de Janeiro - Brasil, residindo há 5 anos em Portugal. Deu entrada no Serviço de Urgências do Hospital B com quadro arrastado há 3 semanas de mal-estar geral acompanhado de náuseas, vômitos e anorexia, que se associaram há 7 dias com febre remitente de 39,5º que não cessava com a medicação (ibuprofeno 600mg) e 1 dia com quadro confusional e cefaleias. Doente já havia recorrido ao Serviço de Urgências outras duas vezes, tendo sido dado como diagnóstico provável uma virose. Trazia consigo análises do S.U. do Hospital A do dia 9/06/2006 e do Hospital B do dia 13/06/2006 (apresentadas na Tabela 7) que não apresentavam alterações relevantes ao caso.

A observação no S.U. o doente apresentava-se prostrado e muito sonolento, despertava rapidamente mas estava lentificado e confuso. Sem alterações na linguagem. Fundoscopia normal. Oculomotricidade conservada, sem alterações ou paralisias dos pares cranianos. Sem défices sensitivos ou motores. Brudzinski negativo e sinal de Kernig duvidoso com ligeira rigidez da nuca.

No S.U. foi-lhe pedido Hemograma Total, Bioquímica Geral e uma Punção Lombar (PL). Devido ao quadro confusional, foi ainda pedida pesquisa de drogas de abuso na urina. Os resultados da Bioquímica, do Hemograma e de Drogas na Urina são apresentados na Tabela 7, juntamente com as análises feitas nas outras recorrências ao S.U.. A PL foi realizada com muita dificuldade por falta de colaboração do doente que iniciou um quadro de agitação e agressividade durante a realização do exame. Na análise do líquido, este revelou-se límpido, com uma pleocitose (502 cél/UI) de predomínio de neutrófilos (51%), glicorraquia de 14mg/dL (glicemia de 85 mg/dL) e aumento das proteínas (2 g/L), sendo os demais resultados apresentados na Tabela 8. Dessa punção foram ainda pedidas culturas.

	09/06/2006 (Hospital A)	13/06/2006 (Hospital B)	14/06/2006 (Hospital B)	Intervalos normais
<i>Hematologia</i>				
Eritrócitos(10⁶/uL)	5.04	5.03	4.98	4.3-5.8
Hemoglobina(g/dL)	13.5	13.5	13.3	13.3-17.7
Hematócrito(%)	38.6	40.9	40.5	39.8-52.2
Leucócitos(10³/uL)	5.72	6.2	7.3	4.0-10.0
<i>Bioquímica</i>				
Glicose(mg/dL)	88	103	85	70-105
Ureia(mg/dL)	20	21	20	17-46
Creatinina(mg/dL)	0.9	0.8	0.6	0.7-1.2
Sódio(mmol/L)	132	129	130	136-145
Potássio(mmol/L)	4.2	3.9	4.4	3.5-5.0
Cloro(mmol/L)	92	95	92	98-106
Bilirrubina(mg/dL)	–	0.72	0.80	0.2-1.0
ALT/GPT(U/L)	34	36	36	10-40
ALT/GOT(U/L)	–	25	22	10-44
LDH(U/L)	659	–	423	266-500
Amilase(U/L)	–	150	163	<100
PCR(mg/dL)	1.4	1.13	1.01	<1
<i>Urina</i>				
Anfetaminas	–	–	Negativo	
Canabinóides	–	–	Negativo	
Cocaína	–	–	Negativo	
Opiáceos	–	–	Negativo	

Tabela 7 – Resultados das análises nos Serviços de Urgência

	14/06/2006 (Hospital B)
<i>Punção Lombar (líquor)</i>	
Aspecto/Cor	Límpido
Pressão Inicial (cmH₂O)	21
Eritrócitos (uL)	300
Células (uL)	502
Linfócitos (%)	30
Neutrófilos (%)	51
Monócitos (%)	19
Glicose (mg/dL)	14.8 (glicemia 85)
Proteínas (g/L)	2.03
Cloretos (mmol/L)	113
<i>Microbiologia do LCR</i>	
Directo – Gram	Aparentemente amicrobiano
Directo - Z. Neelsen Cultural	Negativo
Detecção de <i>Micobacterium</i> (Reacção cadeia polimerase <i>real time</i>)	Negativo
<i>Pesquisa de Antígenos Capsulares</i>	
<i>Haemophilus influenza</i> - grupo B	Negativo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negativo
<i>Streptococcus</i> - grupo B	Negativo
<i>Neisseriae meningitidis</i> grupo C,W135	Negativo
<i>Neisseriae meningitidis</i> grupo A,Y	Negativo
<i>Neisseriae meningitidis</i> grupo B e <i>E.coli</i>	Negativo

Tabela 8 - Resultados da punção lombar no S.U.

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO

Doente foi internado na neurologia para estudos mais aprofundados com o diagnóstico de meningite infecciosa de etiologia não esclarecida, e foram requisitados novos pedidos de Hemograma, Bioquímica, Microbiologia, Serologia Infecciosa, Punção

lombar, Rx Tórax, RMN Cerebral, TC Crânioencefálica e Eletroencefalograma. O Hemograma e a Bioquímica não apresentaram alterações relevantes, os demais exames são apresentados na Tabela 9.

Relatório da TC Crânio (15/06/2006)

Exame não apresentou sinais de alterações anatómicas ou vasculares.

Não foi visível presença de Hidrocefalia ou alterações na base.

Relatório Rx Tórax (16/06/2006)

Exame revelou presença de infiltrado micro-nodular no vértice do campo pulmonar esquerdo.

Suspeita de Tuberculose Pulmonar?

Aconselha-se TC do Tórax e Mantoux.

Resultado do Electroencefalograma (19/06/2006)

A análise do Electroencefalograma revelou actividade de base dentro da normalidade, mas pouco reactiva, irregular e de baixa amplitude.

Sem registo de actividade paroxística.

Relatório da RMN Alto Campo Cerebral (19/06/2006)

Obtiveram-se imagens do compartimento endocraniano segundo planos sagitais e axiais ponderados em T1, antes e após administração endovenosa de produto de contraste, e planos axiais e coronais ponderados em T2.

Nas imagens obtidas verificou-se que o parênquima encefálico tem valores normais de sinal. Sem evidências de captação anómalas de contraste parenquimatosa.

Nas imagens ponderadas em T1 e após contraste e sobretudo nos cortes sagitais não são evidentes sinais de processo inflamatório meníngeo interessando as estruturas da base que se apresentam normais.

Conclusão: Estudo encefálico por ressonância com imagens normais.

	Entre 15 e 19 de Junho
<i>Serologia Infeciosa (sangue)</i>	
Anti VIH I/II	Negativo
Reacção de Paul-Bunnell	Negativo
HBs AG-Hepatite B	Negativo
HBs AC-Hepatite B	Negativo
HBc AC-Hepatite B	Negativo
Anti - HBc IgM	Negativo
Anti CMV IgG	19 UI/mL
IgM	0.05
VDRL	Não reactiva
Reacção de Wright - <i>B. abortus, mellitensis e suis</i>	Negativo
Reacção de Widal - Tífico TO, TH e Paratífico AH, BH	Negativo
Reacção de Weil-Felix OX19, OXK, OX2	Negativo
EBV Viral Capside Antigen - IgG	Positivo
IgM	Negativo
Anti <i>Aspergillus</i>	Negativo
Ac. Anti <i>Rickettsias</i> - IgM e IgG	
<i>R. mosserii, R. conorii, R. burnettii</i>	Negativo
Anti <i>Borrelia</i> - IgM e IgG	Negativo
Ac. Anti Herpes I - IgG	Positivo
IgM	Negativo
Ac. Anti Herpes II – IgG e IgM	Negativo
<i>Microbiologia (urina)</i>	
Pesquisa de Antígenos de <i>Legionella</i>	Negativo
Pesquisa de Antígenos de <i>Pneumococo</i>	Negativo

Tabela 9 - Resultados da Serologia Infeciosa

	21/06/2006 (Hospital B)
<i>Punção Lombar (líquor)</i>	
Aspecto/Cor	Levemente Turvo
Pressão Inicial (cmH₂O)	16,5
Eritrócitos (uL)	10
Células (uL)	950
Linfócitos (%)	12
Neutrófilos (%)	81
Monócitos (%)	7
Glicose (mg/dL)	14.7 (glicemia 83)
Proteínas (g/L)	2.16
Cloretos (mmol/L)	104
<i>Microbiologia do LCR</i>	
<i>Criptococcus Neoformans</i>	Negativo
Directo - Z. Nielsen Cultural	Negativo
<i>Imunologia e cargas Virais no LCR</i>	
DNA de CMV (Reacção cadeia polimerase <i>real time</i>)	Negativo
DNA de Epstein Barr Virus (Reacção cadeia polimerase <i>real time</i>)	Negativo
DNA Varicella Zoster Virus	Negativo
RNA de Enterovirus (Reacção cadeia polimerase <i>real time</i>)	Negativo
DNA Herpes Simplex I e II	Negativo
V.D.R.L.	Negativo
Reacção de WRIGHT	Negativo
Detecção de Micobactérias (Reacção cadeia polimerase <i>real time</i>)	Negativo

Tabela 10- Resultado da Punção Lombar

-A PL só foi conseguida no dia 21-06 com anestesia geral. Foram feitas tentativas no dia 16/06 e 19/06 que falharam por o doente não suportar a dor

-Foi pedida Cultura de Micobacterium SPP

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO

Após estudos dos exames a equipa médica não chegou a nenhuma conclusão sobre a causa etiológica da meningite, e resolveu instituir a seguinte medicação:

- Meropenem 1g 8/8h endovenosa e Ampicilina 2g 4/4 h endovenoso (desde 19/06)
- Pirazinamida 1500mg PO/dia, Isoniazida 300mg PO/dia, Rifampicina 600mg PO/dia, Estreptomicina 1g endovenoso/dia, Piridoxina PO/dia (desde dia 14/6)

Fez-se o pedido de uma TC do Tórax e o Prova de Mantoux subcutâneo. Aguarda-se resultado das culturas do LCR.

Relatório da TC do Tórax (21/06/2006)

No parênquima pulmonar esboça-se infiltrado micro-nodular nos lobos superiores, restante parênquima com transparência conservada.

Os hilos pulmonares são morfológicamente normais. Fundos de saco pleurais livres.

No mediastino os grandes vasos têm trajecto e calibre conservados, bem como as vias aéreas principais, não se observando imagens de massas ou adenomegalias.

Sendo assim o exame não é conclusivo para Tuberculose Pulmonar.

Prova Mantoux

A prova de Mantoux foi considerada positiva.

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO

No dia 22/06/2006 foi realizado um ECG e um EcoCardiograma cujos resultados se revelaram sem alterações.

- Meropenem 1g 8/8h EV, Ampicilina 2g 4/4 h EV (desde 19/06);
- Doxiciclina 200mg 12/12h PO (desde 23/6);
- Pirazinamida 1500mg PO/dia, Isoniazida 300mg PO/dia, Rifampicina 600mg PO/dia, Estreptomicina 1g endovenoso/dia, Piridoxina PO/dia (desde 14/6) esta medicação foi suspensa a partir do dia 22/06 por deficiência de armazenamento, sendo dado preferência aos casos de Tuberculose Pulmonar confirmada, e só foi retomada dia 03/07/2006.

03/07/2006 - Durante o internamento houve melhoria sintomática (doente refere sentir-se melhor desde o 9º dia de internamento), e objectiva (reversão do quadro confusional e da rigidez da nuca - Kerning negativo). Mantendo contudo, e apesar da medicação instituída, hipertermia (37,7°C em 3/07/2006), fraqueza e algumas tonturas (doente apresenta dificuldades em caminhar sozinho). Doente apresentava degradação acentuada do estado emocional.

Foi pedido Hemograma e Bioquímica para acompanhamento do estado geral.

	03/07/2006 (Hospital B)	<i>Intervalos normais</i>
<i>Hematologia</i>		
Eritrócitos(10⁶/uL)	4.64	4.3-5.8
Hemoglobina(g/dL)	13.2	13.3-17.7
Hematócrito(%)	38.0	39.8-52.2
Leucócitos(10³/uL)	4.4	4.0-10.0
<i>Bioquímica</i>		
Glicose(mg/dL)	81	70-105
Ureia(mg/dL)	16	17-46
Creatinina(mg/dL)	0.6	0.7-1.2
Sódio(mmol/L)	134	136-145
Potássio(mmol/L)	4.5	3.5-5.0
Cloro(mmol/L)	94	98-106
Bilirrubina(mg/dL)	0.61	0.2-1.0
ALT/GPT(U/L)	74	10-40
ALT/GOT(U/L)	34	10-44
LDH(U/L)	343	266-500
Amilase(U/L)	–	<100
PCR(mg/dL)	0.44	<1
Fosfatase alcalina	87	45-122

Tabela 11 – Resultados da Hematologia e Bioquímica

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO

No dia 04/06/2006 doente e familiares pedem autorização e parecer da equipa médica para o doente ser transferido para outro Hospital, para continuar a investigação diagnóstica, sendo necessário viajar de avião. A equipa médica desaconselhou a remoção do doente e a realização de uma viagem de avião nas condições em que o doente se encontrava.

O doente e o representante assinaram um termo de responsabilidade e pediram a alta contra parecer médico.

NOTA DE ENTRADA NO HOSPITAL C

Admitido no Hospital C em 5/7/2006, não apresentava ao exame físico de admissão quaisquer sinais clínicos relevantes, sendo então interrompido o esquema terapêutico para observação de curva térmica e reiniciar investigação diagnóstica.

Doente internado no serviço de Medicina Interna com pedido de Bioquímica completa, Hemograma, TC do Tórax, do Abdómen e da Pelve, RNM do Crânio, Serologia e investigação infecciosa incluído culturas. Resultados apresentados na Tabela 12.

	06-07-2006 (Hospital C)	<i>Intervalos normais</i>
Hematologia		
Eritrócitos(10⁶/uL)	4.45	4.3-5.8
Hemoglobina(g/dL)	12.6	13.3-17.7
Hematócrito(%)	36.1	39.8-52.2
Leucócitos(10³/uL)	4.7	4.0-10.0
Plaquetas(10³/mm³)	320	150-450
Bioquímica		
Glicose(mg/dL)	79	70-105
Ureia(mg/dL)	27	17-46
Creatinina(mg/dL)	0.7	0.7-1.2
Sódio(mmol/L)	134	136-145
Potássio(mmol/L)	4.2	3.5-5.0
Cálcio(mg/dL)	8.9	8.4-10.2
Fósforo(mg/dL)	4.3	2.7-4.7
Magnésio(mg/dL)	1.9	1.7-2.3
CK Total(U/L)	33	55-170
Bilirrubina(mg/dL)	0.7	0.2-1.0
ALT/GPT(U/L)	78	10-40
ALT/GOT(U/L)	38	10-44
PCR(mg/dL)	3.4	<1

Tabela 12-Resultado da Hematologia e Bioquímica

	06-07-2006 (HOSPITAL C)
<i>Serologia Infecçiosa (sangue)</i>	
Anti VIH I/II	Negativo
Reacção de Waaler-Rose	Negativo
Factor Anti Nuclear (HEp2)	Não Reagente
P-ANCA	Não Reagente
C-ANCA	Não Reagente
Criptococcus (LÁTEX)	Negativo
Cultura para <i>Staphylococcus aureus</i>	Negativa
VDRL	Não reactiva
Lyme (<i>Borrelia</i> - anticorpos totais)	Negativo
Brucelose	Negativo
Ac. Anti Herpes I - IgG	Positivo
IgM	Negativo
Ac. Anti Herpes II – IgG e IgM	Negativo
<i>Coprocultura (cultura de Fezes)</i>	
<i>E.coli</i> enteropatogênica	Negativo
<i>E.coli</i> enteroinvasora	Negativo
<i>Aeromonas spp.</i>	Negativo
<i>Shigella</i>	Negativo
<i>Salmonella</i>	Negativo
<i>Yersinia</i>	Negativo
<i>Parasitologia (Fezes)</i>	
Cistos/Protozoários	Negativo
Ovos/Helminhas	Negativo

Tabela 13- Resultado da serologia, Coprocultura e Parasitologia

Relatório da TC Tórax, TC Abdómen, TC Pelve (6/7/2006)

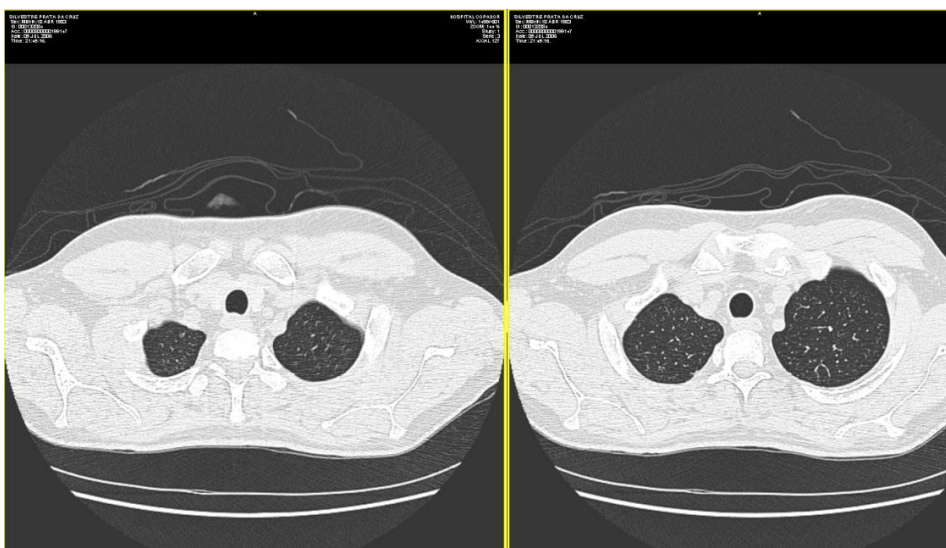


Figura 1 - Imagens da TC do Tórax

Na TC do Tórax nota-se presença de micronódulos esparsos em ambos os pulmões.

Vascularização pulmonar normal. Superfícies pleurais regulares. Vasos mediastínicos de trajeto e calibres normais. Coração de volume anatómico dentro dos limites normais. Não se observam linfonodomegalias mediastínicas.

As demais TCs não apresentaram alterações significativas para o caso clínico.

Relatório da RNM Cranioencefálica (6/7/2006)

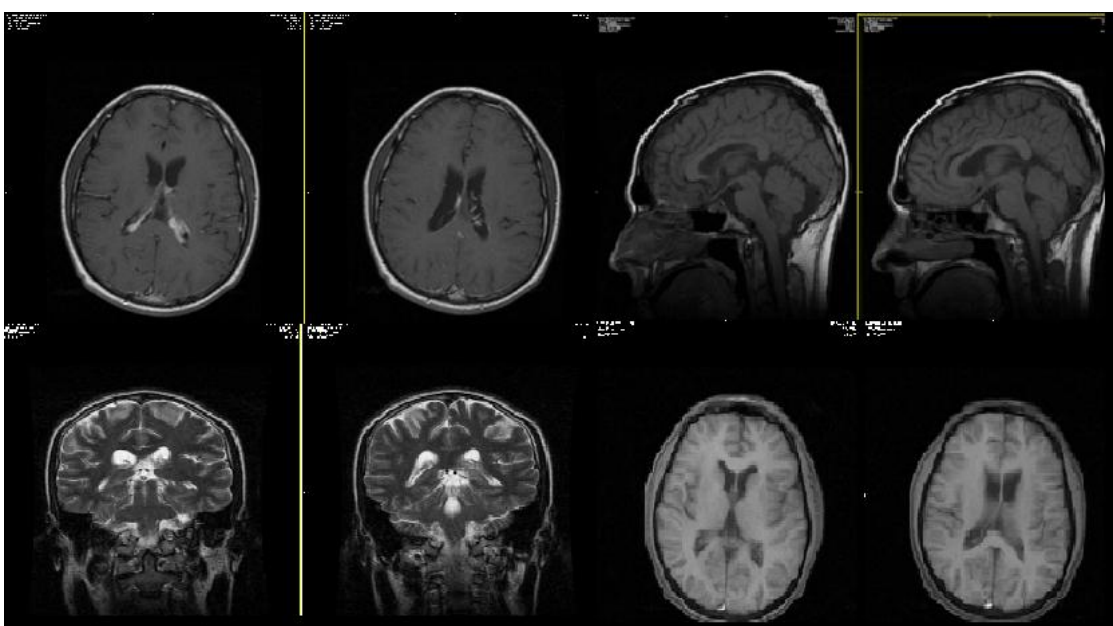


Figura 2- Imagem da RM

Ressonância Magnética do crânio, com técnica SET1 antes e após administração de gadolínio, FSET2, FLAIR e EPI difusão. Estruturas encefálicas com morfologia e características de sinal preservadas. Cavidades ventriculares centradas e de dimensões normais. Cisternas basais anatómicas. Não há sinais de lesão vascular isquêmica recente nas imagens ponderadas em difusão. Impregnação meníngea na fossa posterior com discretas áreas nodulares. Observam-se ainda focos puntiformes de impregnação do meio de contraste no mesencéfalo e no cerebelo.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

09/07/2006 - Doente apresenta febre de 38,8°. Apresenta-se com bom estado emocional. Após estudo dos exames realizados pediu-se uma broncofibroscopia com biópsia e estudo do lavado alveolar, por suspeita de Tuberculose Pulmonar após presença de infiltrado micronodular nos lobos superiores dos pulmões na TC do Tórax.

Relatório da Broncofibroscopia (10/07/2006)

Ao exame toda a árvore brônquica apresentou anatomia normal.

Lavado broncoalveolar no segmento apical do Lobo Superior Direito com SF 0,9% 80 ml, com retorno de 50 ml de líquido claro, levemente turvo.

Biópsias transbrônquicas no segmento apical do Lobo Superior Direito. Houve sangramento moderado após a 4ª biópsia sendo tamponado pelo broncoscópio, com controlo local. A retirada do broncoscópio não apresentou dificuldades e foi realizada sem consequências secundárias.

Após o procedimento, realizado radiografia de tórax, que não identificou pneumotórax ou hemotórax.

Material recolhido e exames pedidos:

- 50ml de lavado broncoalveolar enviados para pesquisa de ABBA, cultura de BK, pesquisa directa para fungos, cultura para fungos e Reacção Cadeia Polimerase *real time* para *Mycobacterium tuberculosis*.
- 3 fragmentos de biópsia transbrônquica, enviados para histopatologia.
- 1 fragmento de biópsia transbrônquica, enviado para cultura para BK e fungos.

Relatório da Histopatologia (11/07/2006)

Material: biópsia transbrônquica do lobo superior direito.

Pulmão apresentando septos alveolares delicados e congestos. Mínimo depósito de carvão. Fragmento de epitélio respiratório de revestimento do brônquio sem alterações.

Ausência de granulomas e de malignidade.

	11/07/2006 (HOSPITAL C)
<i>Material: lavado alveolar</i>	
Pesquisa directa, fungos	Negativa
Bacterioscopia (Gram)	Negativa
BAAR (Ziehl Nielsen)	Negativa
Cultura quantitativa	Sem crescimento microbiano
<i>Material: biopsia</i>	
Pesquisa directa, fungos	Negativa
Reacção cadeia polimerase <i>real time</i> para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativa

Tabela 14 - Resultados da Broncofibroscopia

EVOLUÇÃO CLÍNICA

11/07/2006 - Doente mantém quadro de febre com temperaturas entre 39 e 37,7°C.

Fibrosopia negativa para TBP. Pede-se punção lombar com estudo aprofundado de LCR. Resultados apresentados na Tabela 15.

	12/07/2006 (HOSPITAL C)
<i>Punção Lombar (líquor)</i>	
Aspecto/Cor	Levemente Turvo
Pressão Inicial (cmH₂O)	27
Eritrócitos (mm³)	0
Células (mm³)	144
Linfócitos (%)	36
Neutrófilos (%)	58
Monócitos (%)	6
Glicose (mg/dL)	40 (glicemia 86)
Proteínas (g/L)	1.74
Pesquisa de células neoplásicas	Negativa
<i>Exame Bacterioscópico (líquor)</i>	
Flora Gram-Positiva	Ausente
Flora Gram-Negativa	Ausente
Pesquisa BAAR (Ziehl)	Negativa
Pesquisa Fungos (tinta da China)	Negativa
<i>Látex sensível para:</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> tipos A, B, C, Y/W135	Negativo
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Negativo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negativo
<i>Escherichia coli</i>	Negativo
<i>Streptococcus</i> grupo B	Negativo
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Negativo

<i>Exame imunológico (líquor)</i>	
Neurocisticercose (hemaglutinação, ELISA, imunofluorescência)	Não reagente
Neurolues (VDRL, hemaglutinação, FTA-Abs)	Não reagente
Toxoplasmose IgG, IgM (ELISA, hemaglutinação)	Não reagente
Herpes simplex IgG, IgM (ELISA)	Não reagente
Citomegalovirus IgG, IgM (ELISA)	Não reagente
Varicella zoster IgG, IgM (ELISA)	Não reagente
Anti-VIH (ELISA)	Não reagente
Anti HTLV-1/2 (ELISA)	Não reagente
Reacção cadeia polimerase <i>real time</i> de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	POSITIVO

Tabela 15 - Resultado da Punção Lombar com estudo do LCR

EVOLUÇÃO CLÍNICA

13/07/2006 - Houve positividade da Reacção cadeia polimerase *real time* para *Mycobacterium tuberculosis* em líquido ao mesmo tempo em que a cultura de 21/06/2006 do mesmo material feita no Hospital B também deu positiva para *Mycobacterium tuberculosis*.

Diagnóstico final de Leptomeningite Infecciosa por *Mycobacterium Tuberculosis*.

Foi adoptado o seguinte esquema:

- Rifampicina 300mg + Isoniazida 200mg - 2 comprimidos VO, em jejum;
- Pirazinamida 500mg - 4 comprimidos VO, após pequeno-almoço;
- Piridoxina 100mg - ½ comprimido VO 1x/dia;
- Dexametasona - 10mg VO de 12/12h na 1ª semana; 6mg VO de 12/12h na 2ª semana; 3mg VO por dia na 3ª semana; 1mg VO na 4ª semana.

14/7/2006 - Doente teve alta. Ao exame físico no momento da alta clínica constatou-se presença de tremor constante de pequena intensidade nas mãos.

26/07/2006 - Doente retorna a Portugal e ingressa no esquema de tratamento utilizado no Sistema Nacional de Saúde em vigor naquela altura, caracterizado pelo esquema II de tratamento da Tabela 6, mais a Dexametasona indicada no esquema terapêutico na altura da alta clínica. Por indicação de seus médicos em Portugal a fase de continuação do tratamento foi estendida até 14 meses. Presença de tremores de pequena intensidade nas mãos.

21/08/2006 - Doente apresenta quadro arrastado de a cerca de 1 semana de perturbações da memória de curta duração e tremor persistente de pequena intensidade, referindo que o quadro de amnésia tem se agravado. Pedida Ressonância Magnética Cerebral em T1,T2 e com administração de gadolínio, para acompanhamento e avaliação do quadro sintomatológico.

Relatório da RMN Cerebral (23/08/2006)

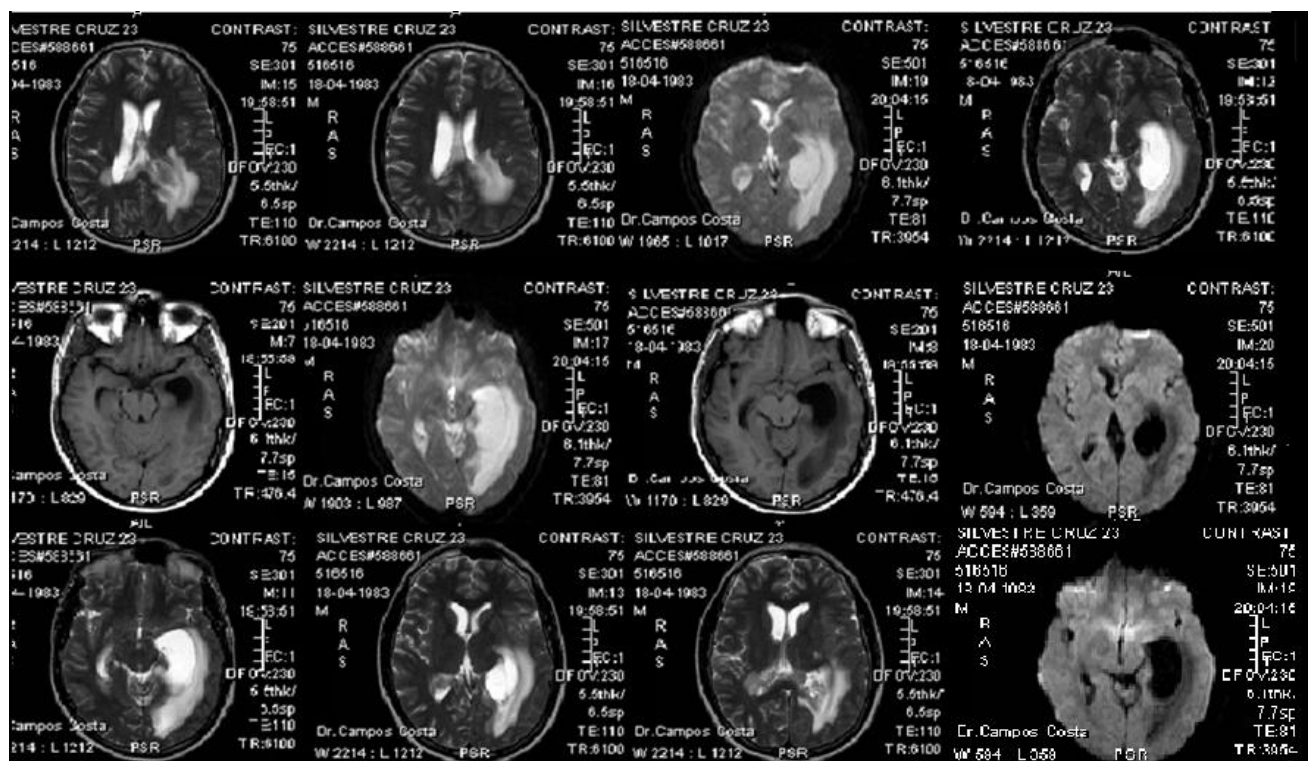


Figura 3-Imagens da RNM de 23/08/2006

Observa-se intensa captação com aspecto “nodular” dos plexos coróides dos ventrículos laterais, mais acentuado à esquerda, verificando-se ainda captação linear focal provavelmenteependimária das paredes ventriculares, a qual se verifica também no pavimento do IV ventrículo. Os cornos temporal e occipital e o trígono do ventrículo lateral esquerdo encontram-se dilatados, com sinais de tensão interior, com importante componente de edema digitiforme da substância branca adjacente acompanhante, que se estende ao esplénio do corpo caloso. O ventrículo lateral direito esta também dilatado, embora menos acentuadamente, sendo também menos extenso o edema adjacente que se verifica à periferia do átrio ventricular e que envolve também o esplénio à direita. Observam-se também focos de captação nodulares na cisterna pré-pontina à direita, no vale silviano esquerdo, cisterna supra vermiana (à direita) e captação linear na face anterior do tronco cerebral e base do hipotálamo. Referem-se ainda focos de captação intraparenquimatosos na protuberância, o qual se admite também existir no hipotálamo.

Estas alterações, no seu conjunto, são compatíveis com o diagnóstico de TBM.

Não se observam outras alterações de sinal no restante parênquima encefálico. Não há evidência de lesão isquémica aguda. Apagamento generalizado dos sulcos da convexidade no hemisfério esquerdo e incipiente desvio das estruturas da linha média para direita com esboço de hérnia subfalcial. Não há conflito de espaço do buraco magno, para amígdalas cerebelosas. Os resultados são compatíveis com uma Hidrocefalia com hipertensão Craniana.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

24/08/2006 - O resultado da RNM Cerebral é conclusivo para Hidrocefalia. É acrescentado ao plano terapêutico do doente Dexametasona 5mg durante 6 meses.

24/03/2007 - Doente tolerou bem o abandono da Dexametasona, não apresentando sintomas ou sinais de hipertensão. Mantém controlos hepáticos que apresentam ligeiro aumento de transaminases compatíveis com a medicação antituberculosa. Fez TC craniana e RNM Cerebral para avaliação da Hidrocefalia, que não apresentaram alterações mantendo a mesma dilatação ventricular, porem redução completa do edema.

15/02/2008 - Doente terminou em meados de Janeiro de 2008 o esquema terapêutico da TBM, não apresentando qualquer alteração sintomatológica até a data. Não voltou a apresentar tremores a nível das mãos, nem alterações da memória de curto ou longo prazo tendo terminado a licenciatura em Medicina sem nenhuma limitação. Doente refere amnésia em relação ao período antecedente ao internamento, mas não ter tido dificuldades a nível de recordações de outros momentos.

Doente tem alta com pedido de análises para Junho de 2008 para acompanhar a normalização das transaminases hepáticas.

13. CONCLUSÕES

Após o estudo exaustivo da bibliografia seleccionada, análise da imprensa e recomendações actuais de algumas instituições de saúde como a OMS e a DGS entre outras, assim como a experiencia vivida com o caso clínico apresentado podem-se assumir algumas conclusões sobre a Tuberculose e o seu impacto na sociedade actual.

A Tuberculose é uma pandemia adormecida, e que necessita de extrema atenção por parte das autoridades governamentais. A Tuberculose Pulmonar continua sendo a forma de maior incidência da Tuberculose, mas a Meningite Tuberculose é a manifestação mais grave da doença, sendo a que resulta em maior proporção de óbitos e sequelas incapacitantes.

A OMS aumentou o investimento direccionado para o controlo da TB, adoptando medidas a médio e curto prazo que visam controlar a disseminação da doença de maneira a que até 2050 a incidência global de tuberculose activa será inferior a 1 caso por milhão de habitantes por ano. Mostrando assim a grande preocupação com a situação mundial actual em relação ao controle da TB.

A única forma de transmissão da TB entre seres humanos é através da TB Pulmonar com baciloscopia positiva na expectoração, ou seja a TBM não é contagiosa. Outra forma de transmissão da doença é através de leite não esterilizado de vacas leiteiras previamente infectadas, mas essa forma é muito rara não apresentando grande influência a nível epidemiológico.

A TBM é, em geral, uma complicação precoce da TB primária (primo-infecção), ocorrendo frequentemente nos primeiros seis meses após a infecção, ou se manifestando após um período de anos. Hoje em dia é mais comum em adultos que em crianças, e esta amplamente relacionado com a imunidade dos doentes, sendo uma doença de risco para os doentes VIH-positivos. VIH-negativo, como foi demonstrado no caso clínico. Esses casos

mais infrequentes estão muitas vezes ligados com doenças ou outras causas secundárias que deprimem o sistema imunológico do doente, tornando-o mais susceptível a contaminação.

O rápido diagnóstico e início prévio do tratamento são os pontos fundamentais para o prognóstico do doente. No caso clínico, apesar de o doente ter ficado um grande período sem a medicação mais indicada, houve 8 dias de medicação com antituberculosos (Pirazinamida 1500mg PO/dia, Isoniazida 300mg PO/dia, Rifampicina 600mg PO/dia, Estreptomicina 1g endovenoso/dia, Piridoxina PO/dia) que pode ter auxiliado na evolução mais atenuada da doença, e da ausência de sequelas mais graves após o tratamento.

Tendo em conta a diversidade da apresentação clínica pode-se concluir que o diagnóstico de meningite Tuberculosa através da apresentação é muito difícil e requer uma grande experiência por parte do clínico, sendo assim necessário recorrer a exames auxiliares de diagnóstico em caso da menor suspeita. Sendo importante referir que uma vez que o início do tratamento é um factor de peso elevado no prognóstico, este deve ser iniciado em caso de apresentação clínica que se suspeite de TBM., e que em caso de meningite diagnóstica sem etiologia específica, a TBM deve ser coberta no esquema terapêutico como forma preventiva até ser atribuída a etiologia específica da Meningite.

O exame de citologia e bioquímica do LCR é um forte indicador para a suspeita diagnóstica, e a cultura do líquido o exame de diagnóstico mais sensível. A cultura do líquido é o exame *gold standart* para o diagnóstico, porém o mesmo diagnóstico não deve ser sustentado unicamente neste exame devido ao alargado tempo de resultados do mesmo, como foi demonstrado no caso clínico. Devendo ser utilizados outros métodos de diagnóstico auxiliar de modo a agilizar o diagnóstico.

O tempo de tratamento necessita ainda de alguma investigação porém o tratamento por 6 meses parece ter demonstrado resultados bastante positivos, faltando agora um consenso e uniformização das indicações pelas variadas instituições de saúde. O tratamento

adjuvante com corticoesteróides nos casos de hipertensão intracraniana, parece reunir o consenso das mais importantes instituições sendo já adoptado pela maior parte delas. No caso clínico o tratamento com Dexametasona também apresentou melhorias significativas para o quadro de alterações de memória que o doente apresentava na altura do diagnóstico de Hidrocefalia.

Apesar de apresentar taxas elevadas de letalidade e de sequelas incapacitantes a variados níveis, quando recebe o tratamento adequado e atempado a TBM pode ter um prognóstico mais favorável, e ter um desfecho melhor como o que foi apresentado no caso clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Chambers ST, Rudge P. *Paradoxal expansion of intracranial tuberculosis: a CT study during chemotherapy*. Lancet 1994; 2:181-184.
2. De Angello M. *Intracranial tuberculosis: case report and review of the literature*. Neurology 1981;31:1133-1136.
3. Tandon NP, Bhargava S. *Effect of medical treatment in intracranial tuberculosis; CT studies*. Tubercle 1985;66:85-97.
4. Traub M, Kimgrany HPD, Sarah M. *Tuberculosis of the central nervous system*. Q J Med, 1984;20:81-100.
5. World Health Organization 2007, *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents*.
6. TB/VIH a clinical manual. Second edition WHO/HTM/TB/2004.
7. Nunn P, et al. *Cross-sectional survey of VIH infection among patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya*. Tubercle and Lung Disease, 1992, 73:203–209. 30.
8. Harries AD, et al. *The scourge of VIH-related tuberculosis: a cohort study in a district general Hospital in Malawi*. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1997,771–776.
9. Tam CM, et al. *Tuberculosis in Hong Kong – patient characteristics and treatment outcome*. Hong Kong Medical Journal, 2003, Vol 9 No 1.
10. Lo YMD, Mehal WZ, Fleming KA. *Falsepositive results and the polymerase chain reaction*. Lancet 1988; Sep 17;2(8612):679.
11. Ferguson J, Naraqi, S. *Tuberculous meningitis in adults: a practical comment on diagnosis*. N G Med J 1986; Sep;29(3):269-73.
12. Kennedy DH, Fallon RJ. *Tuberculous meningitis*. J Am Med Ass 1979; February 3; 120(3): 305–309.

13. Kent JS, Crowe MS, et al. *Tuberculous Meningitis: A 30- Year Review*. Clin Infect Dis 1993; 17:987-94.
14. Newton RW. *Tuberculous meningitis*. Arch Dis Child 1994; 70:364-366.
15. Heringer RR, Fernandes LE, Gonçalves RR, et al; *Localização da Lesão e Achados do Líquido Cefalorraqueano na Meningite Tuberculosa*. Arq Neuropsiquiatr 2005, vol.63 no.2b.
16. Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. *An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with VIH: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms*. N Engl J Med 1992.
17. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. *A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1989, 320(9):545-550.
18. Ahuja GK, Mohan KK, et al. *Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation*. Tuberc Lung Dis. 1994; 75,149-52.
19. Altunbasak S, Alhan E, et al. *Tuberculous meningitis in children*. Acta Paediatr Jap. 1994;36:480-4.
20. Campos S. *Aspectos Epidémicos da Tuberculose*; www.drashirleydecampos.com.br 2003.
21. Schechter M, Marangoni DV. *Doenças Infecciosas Conduta Diagnóstica e Terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2ª edição 1994.
22. Menezes EA, Santos M, et al; *Meningite Causada por Mycobacterium Tuberculosis em Pacientes com SIDA*; NewsLab 2005.
23. Donald PR, Schoeman JF. *Tuberculous Meningitis*; New England Journal of Medicine 2004.
24. Thwaites GE, Bang ND, et al; *Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults*; N Engl J Med 2004; 351:1741-51.

25. <http://anatpat.unicamp.br/> - Departamento de Anatomia Patológica - FCM UNICAMP.
26. Bem AF, Caputi CS, et al; *Valor diagnóstico da determinação da actividade da adenosina deaminase no derrame pleural tuberculoso em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV*. RBAC. 2005; 37(1):23-6.
27. Rodrigues LEA, Silva AR, et al; *Determination of adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid, as an important diagnostic aid in the tuberculous meningitis*- Anais da Academia Nacional de Medicina, RJ-1995; 155(1):23-5.
28. Ungerer JP, Oosthuizen HM, et al; *Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions*. Chest 1994; 106:33-37.
29. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro de Tuberculose - *Manual de Normas para o Controle da Tuberculose*. J Pneumol 1997; 23:281-332.
30. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, et al; *Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children*. J. Pediatric Radiology 2004 – 11(34):876-885.
31. Nguyen LN, Kox LF, et al. *The potential contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous meningitis*. Arch Neurol 1996; 53:771-6.
32. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Editorial: *Rapid Diagnostic Tests for Tuberculosis: Progress but No Gold Standard*. Am J Respir Crit Care Med. 1997.
33. Jacobs FR, Starke RJ. *Tuberculosis in Children*. Med Clin N Am 1993; 77:6:1335-51.
34. Bhigjee AI, et al. *Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters*. Int J Infect Dis, 11:348, 2007.
35. <http://www.portaldasaude.pt> – Ministério da Saúde de Portugal.
36. Tratamento da Tuberculose – Linhas Orientadoras para Programas Nacionais DGS/2006.

37. WHO REPORT 2008 - Global Tuberculosis Control - *Surveillance, Planning, Financing* - http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008.
38. Direcção Geral de Saúde – Circular Informativa nº 6/DT de 23/02/2007.
39. Direcção Geral de Saúde – Plano Nacional de Vacinação 2006.
40. <http://www.umm.edu/ency/article/000650trt.htm>.
41. Nunes C, et al; *Tuberculosis meningoencephalitis: exposure of 231 cases*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v.31 n.5 Uberaba set./out. 1998.
42. Enberg MG, et al; *Tuberculous meningitis in adults: review of 53 cases*; Rev Chil Infect 2006; 23 (2): 134-139.
43. Van Loenhout-Rooyackers JH, et al; *Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient?* INT J TUBERC LUNG DIS 5(11):1028–1035 © 2001 IUATLD.
44. Bradley WG, et al; *Neurology in Clinical Practice* - Third Edition - 2001; 1329-32.
45. www.meningitis-trust.org.
46. Thwaites GE, et al. *Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults*. N.E.J.M. 2004;351:1741-51.
47. Quagliarello V; *Adjunctive Steroids for Tuberculous Meningitis - More Evidence, More Questions* N.E.J.M. 351;17 october 21, 2004.
48. Fernando AR. *Tuberculose do Sistema Nervoso Central em Crianças* – Arquivos de Neuropsiquiatria 2001;59(1):77-82.
49. Portegies P, Solod L, Cinque P, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection*. Eur J Neurol 2004;11:297-304.
50. Birang S, Sanei Taheri M, et al; *Tuberculous Meningoencephalitis: Intracranial Tumoral Presentation*. Iran. J. Radiol., Autumn 2005, 3: 29-33.

51. Flier MV, Van Rensburg AJ, et al. *Vascular endothelial growth factor and blood-brain barrier disruption in tuberculous meningitis*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:608-613.
52. Pimentel MLV, Alves SMV, e tal. *Múltiplos tuberculomas intracerebrais na vigência de terapia específica para tuberculose pulmonar*. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 572-7.