



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 06, pp. 56984-56987, June, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.24751.06.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Karoline Silva Oliveira^{1,*}, Nélio Leite Santana Sobrinho², Osvaldo Gomes Pereira Junior¹, Paulo Bruno Morais Rocha¹, Lilian Banhato¹, Micleiani Brito de Sá¹, Ellen Cristina Gomes Tigre¹, Caroline Viana de Sousa¹, Jeferson Noslen Casarin¹, Rafaela Cristine Lima de Souza², Thallysson José Dourado de Sousa¹, Maria Helena Lima Filha Pereira², Domingos Magno Santos Pereira¹ and Caroline Amélia Gonçalves¹

¹Department of Biomedicine, CEUMA University

²Department of Nursing, FACIMP University

ARTICLE INFO

Article History:

Received 26th March, 2022

Received in revised form

11th April, 2022

Accepted 23rd May, 2022

Published online 28th June, 2022

Key Words:

Sistema Nervoso Central;
Tuberculose;
Extrapulmonar.

*Corresponding author:

Karoline Silva Oliveira

ABSTRACT

A neurotuberculose é uma infecção bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* que invade o Sistema Nervoso Central, atingindo as meninges, cérebro ou a medula espinhal, sua disseminação ocorre quando o bacilo entra na corrente sanguínea e ultrapassa a barreira hematoencefálica. Sua prevalência ocorre principalmente em crianças e jovens. O estudo, em geral, objetivou a descrição dos casos de neurotuberculose, a importância do diagnóstico e do tratamento e determinar as sequelas neurocognitivas. As buscas foram efetuadas no Google Acadêmico, SciELO, PubMed/Medline e LILACS com os seguintes descritores: “tuberculose”, “Sistema Nervoso Central”, “Extrapulmonar” e “*Mycobacterium tuberculosis*”, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão onze artigos foram utilizados. Os achados foram categorizados segundo eixo temático em três categorias, a saber: 1) As manifestações clínicas da TBSNC, que são a meningoencefalite tuberculosa, a tuberculoma cerebral e aracnoidite espinhal; 2) Diagnóstico que pode ser por exame do líquido, ou ainda exames por imagem; e Tratamento que geralmente utiliza por dois meses Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol, seguidos por mais 10 meses de Isoniazida e Rifampicina; 3) Sequelas neurocognitivas que pode ser desde a deterioração cognitiva, bem como a morte. A TBSNC é um problema de saúde pública no Brasil, visto que, por ser pouco abordada, ou ainda pesquisada e principalmente a dificuldade no seu diagnóstico e suas manifestações clínicas muitas vezes podem ser confundidas com outras patologias, dificultando em um tratamento adequado e imediato, por isso tem um maior índice de sequelas incapacitantes ou óbitos. Dessa forma, a TBSNC deve ser combatida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), diminuindo assim as sequelas.

Copyright © 2022, Karoline Silva Oliveira et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Karoline Silva Oliveira, Nélio Leite Santana Sobrinho, Osvaldo Gomes Pereira Junior, Paulo Bruno Morais Rocha et al. “Tuberculose do Sistema Nervoso Central: Uma Revisão Integrativa.”, *International Journal of Development Research*, 12, (06), 56984-56987.

INTRODUCTION

De acordo com De Albuquerque *et al.* (2018), *Mycobacterium tuberculosis*, também designada de bacilo de Koch, é um bacilo que causa a doença infectocontagiosa da tuberculose. É uma alteração que aflige a população há vários anos, visto que é uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo, contaminando indiscriminadamente a população de diversas faixas etárias, classes sócias e gênero. Pesquisas apontam que a tuberculose está de modo direto ligado com a pobreza, desigualdade social e tratamento ineficaz, atributos esses que influenciam para a proliferação da doença, que pode decorrer de pessoa para pessoa por meio das vias aéreas, após a inalação dos bacilos da tuberculose expelidos no meio

ambiente por meio do espirro e a fala, sobretudo em locais fechados e com pouca ventilação (LIMA, BISPO e SOUZA, 2011). Segundo BEZERRA *et al.* (2018), o bacilo de Koch acomete o sistema pulmonar, porém, ao entrar na corrente sanguínea podem atingir diversos outros sistemas, como o sistema nervoso central (SNC). As formas da Tuberculose do Sistema Nervoso Central (TBSNC) são classificadas em: meningoencefalite tuberculosa sendo a mais grave, ou ainda a tuberculoma cerebral e aracnoidite espinhal. A forma de acometimento mais frequente é a meningoencefalite tuberculosa, complicação mais grave da doença, causador de quase metade do total de óbitos pelo acometimento neurológico no Brasil. Sendo uma das mais temidas na infância, devido à morbimortalidade elevada e às

sequelas neurológicas que costuma causar (DE-ANDRADE *et al.*, 2020). A sintomatologia da meningoencefalite é composta por período prodromico de cerca de duas semanas que cursa com febre, apatia, distúrbios do sono, dores abdominais, mialgia; bem como cefaleia, meningismo ou rigidez da nuca e ainda confusão mental. (BEZERRA *et al.*, 2018). O diagnóstico é realizado pelo exame do líquido, ou ainda exames por imagem como Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância magnética (RM) do crânio, que irão mostrar alterações, especialmente a partir do estágio II, com achados frequentes de exsudatos meníngeos na base do crânio e dilatação ventricular, ou ainda por análises microbiológicas dos fluidos. (SILVA JUNIOR, 2012). Normalmente a Tuberculose (TB), quando possui uma boa terapêutica e em estágios iniciais, com um bom conhecimento das principais vias metabólicas ajuda no controle da disseminação da doença, atrelado a uma orientação aperfeiçoada para o paciente, há uma grande porcentagem de cura (JUNIOR *et al.*, 2022). Entretanto, vários fatores influenciam para que haja complicações do quadro. Com a presença de doenças como o HIV que representa 20% dos casos de coinfeção da TB e HIV, bem como as condições precárias de nutrição e habitação que acomete uma grande parte da população mundial e malignidades que causam o aumento a resistência ao tratamento (PESSOA *et al.*, 2021). Logo TBSNC é uma doença com uma alta morbimortalidade e as sequelas são comuns, por isso quanto mais rápido for o diagnóstico menor a chance de danos neurológicos. Por isso, o presente estudo se justifica diante da importância de se obter mais conhecimento referente à tuberculose do sistema nervoso central. São propostas as seguintes questões: Identificar a classificação mais frequente, entre a meningoencefalite tuberculosa, a tuberculoma cerebral e aracnoidite espinhal; distinguir as técnicas de diagnóstico para a diferenciação da doença e analisar as formas de tratamento comum entre as pesquisas. Para isto, buscou-se fazer uma síntese de alguns artigos que incorpora acerca do estudo.

METODOLOGIA

Para obter um conjunto de dados acerca da prevalência da tuberculose do sistema nervoso central, foram feitas à integração dos dados em artigos que aborde pesquisas sobre o tema. A metodologia utilizada foi a de revisão integrativa que de acordo com ERCOLE *et al.* (2014), a revisão integrativa de literatura é uma metodologia que tem como intuito sintetizar resultados encontrados em pesquisas acerca de um tema ou problema. É denominada integrativa porque oferece informações mais vastas sobre um assunto/problema, estabelecendo, assim, um corpo de conhecimento. Para contextualização do estudo foi realizada a busca de artigos de línguas no português, inglês e espanhol nas bases de dados online: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed/Medline), Google Acadêmico e o Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe Ciências da Saúde (LILACS). Utilizou-se como palavras-chaves Tuberculose, Sistema Nervoso Central, Extrapulmonar e Mycobacterium tuberculosis. Os critérios de inclusão serão artigos que associem a tuberculose com seu acometimento do SNC, dos últimos 10 anos, com posterior exclusão de duplicatas. Depois das buscas, foi contabilizado um número de 323 títulos. E desses, 26 publicações seguiram para a leitura exploratória dos resumos, resultando na seleção de 11 estudos, após leitura na íntegra. No que se refere às bases de dados, n= 2 (18,18%) pertenciam ao Scielo, n= 2 (18,18%) ao Lilacs, n= 3 (27,28%) ao MEDLINE (via PubMed), e n= 4 (36,36%) ao Google Acadêmico. Foram feitas 15 exclusões por duplicidade, fuga do tema, apenas resumos. (Tabela 1).

RESULTADOS

A seleção ocorreu por meio de leitura de títulos, resumos e quando necessária, a leitura íntegra dos textos como forma de selecioná-los de acordo com os critérios de inclusão. Dos 11 artigos selecionados, 36,36% (4) descreve os casos de neurotuberculose; 9,1% (1) estuda o tratamento; 9,1% (1) revisam as etapas da infecção primária à doença cerebral; 36,36% (4) demonstram a importância do diagnóstico e tratamento precoces e 9,1% (1) determina as sequelas

neurocognitivas. No que diz respeito ao delineamento do estudo, observou-se que 18,18% (2) de metanálise em pesquisa; 27,28% (3) relato de caso; 36,36% (4) de revisão de literatura e 18,18% (2) de revisão integrativa.

Tabela 1. Fluxograma detalhado da busca e seleção dos estudos incluídos



Fonte: Próprio autor (2022).

DISCUSSÃO

Os achados foram categorizados de acordo com os eixos temáticos destacados em cada um desses artigos, de modo que a discussão foi baseada em três categorias, a saber: 1) Manifestações clínicas da TBSNC; 2) Diagnóstico e tratamento da TBSNC; 3) Sequelas neurocognitivas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA TBSNC: De acordo com BEZERRA *et al.* (2018), algumas bactérias podem entrar na corrente sanguínea e se espalhar para áreas de alto consumo de oxigênio, como o cérebro. A localização das lesões e a capacidade do sistema imunológico de controlá-las determinarão como a doença se manifesta no sistema nervoso. A meningite é a forma mais comum de acometimento, mas também podem ocorrer abscessos ou tuberculomas cerebrais, periarterite e trombose vascular, evoluindo para infarto isquêmico e aracnoidite proliferativa, que pode ser hidrocefalia obstrutiva com causas cranianas de alta pressão interna. (RAMÍREZ-Lapausa, MENÉNDEZ-Saldaña e NOGUERADO-ASENSIO, 2015). Segundo BEZERRA *et al.* (2018), os tuberculomas intracerebrais podem aparecer em toda a região supratentorial em adultos, mas as regiões mais acometidas são os hemisférios cerebrais, principalmente os lobos frontais, e em crianças, o cerebelo é o mais comumente acometido. A localização cortical é típica, enquanto o envolvimento do tronco cerebral, ventrículo e hipófise são relativamente raros. Cerca de 15-34% dos tuberculomas pode vir de formas múltiplas. Além disso, a micróglia dentro do parênquima cerebral é a principal célula desse sistema que é infectada, e estão envolvidos na regulação imune. (DAVIS *et al.*, 2019).

De acordo com MAHESWARI *et al.* (2019), as várias manifestações da TBSNC se enquadram em três categorias clínicas principais: meningite tuberculosa crônica (TBM), tuberculoma cerebral e aracnoidite tuberculosa espinhal. Pode apresentar-se em três estágios: estágio I, síndrome meníngea, nível de consciência normal sem sinais focais ou hidrocefalia; estágio II, síndrome meníngea com alterações comportamentais e sinais neurológicos focais (paralisia de nervos cranianos ou hemiplegia); estágio III, com convulsões, coma ou com déficit neurológico significativo. (BETHLEM, 2012). Os fatores de risco para a tuberculose do SNC envolvem a idade; sendo mais comum em crianças do que em adultos, doenças oportunistas como o HIV, desnutrição, etilismo, tumores malignos, sarampo recente nas crianças, uso de imunossuppressores em adulta e alta predominância de tuberculose na população (SILVA JUNIOR, 2012). Segundo CHOU *et al.* (2012), todos os pacientes com suspeita ou confirmação de TB devem ser testados para infecção pelo HIV. Sabe-se que até 10% dos pacientes com TBSNC podem apresentar deterioração radiográfica de lesões de TB pré-existentes ou desenvolver novas lesões após receberem terapia anti-TB. Visto que, tuberculose meningocerebral causa 3% dos casos de TB em pacientes soronegativos para o HIV e até 10% dos casos em pacientes soropositivos. A meningite basal exsudativa é a apresentação mais comum, principalmente nos

menores de seis anos. (GOMES, 2013). De acordo com MAHESWARI *et al.* (2019), a incidência de infecção por tuberculose na população geral refletirá a incidência de TBSNC porque são proporcionais. Estima-se que aproximadamente 10% de todos os pacientes com tuberculose tenham envolvimento do SNC. Já de acordo com SILVA JUNIOR (2012), a tuberculose do SNC contribui com 5 a 15% dos casos extrapulmonares sendo reconhecida como a de maior potencial de letalidade. Porém, segundo BETHLEM (2012), no Brasil, a incidência de meningoencefalite tuberculosa é baixa, representando cerca de 1% das formas extrapulmonares, uma vez que quase todas as crianças ao nascer são vacinadas contra BCG. No entanto, pode afetar qualquer faixa etária. As manifestações clínicas do acometimento neurológico podem ser inespecíficas; o que dificulta no diagnóstico, sendo muitas vezes tardio; isso dificulta o tratamento e está associado a piores prognósticos. (DE-ANDRADE *et al.*, 2020). Os principais sintomas são convulsões, seguidas de cefaleia, febre, náuseas, vômitos, confusão, coma, déficits focais e síndrome de hipertensão intracraniana. O exame físico pode incluir rigidez de nuca, atrofia óptica, paralisia bilateral do VI par craniano e paraplegia. (MAHESWARI *et al.*, 2019). Entretanto segundo BEZERRA *et al.* (2018), mesmo em cerca de 80% dos casos, a cefaleia não é necessariamente parte dos sintomas iniciais, os sintomas dependerão do estado imunológico anterior do indivíduo e da localização da lesão, mas esse sintoma raramente segue convulsões e distúrbios neurológicos localizados; inicialmente imitam quadros infecciosos sem sinais de localização. No entanto, podem surgir sinais de comprometimento cerebral, como hipertensão intracraniana, irritação meníngea ou lesão de nervos cranianos. A meningite tuberculosa tem curso subagudo e insidioso. A apresentação inicial é cefaleia, fraqueza, mal-estar geral e gradualmente ocorrem confusão, sonolência, coma e morte. O nervo oculomotor também pode estar envolvido (III, IV e VI). (RAMÍREZ-LAPAUSA, MENÉNDEZ-SALDAÑA e NOGUERADO-ASENSIO, 2015).

Segundo BETHLEM (2012), a meningoencefalite tuberculosa progride silenciosamente ao longo de várias semanas, dificultando o seu aparecimento. As manifestações agudas são raras; inicialmente, o paciente apresenta sinais inespecíficos como cefaleia, irritabilidade, mudanças de humor, indiferença progressiva, ausência de apetite e apatia, variando de um estado a outro. Ocorrendo febre baixa, geralmente na parte da tarde, e diminuição do peso; em aproximadamente 25% dos pacientes há o relato de rigidez de nuca, e o meningismo ocorre em frequência maior. Já em crianças, pode ser observado o abaulamento da fontanela e é comum à irritabilidade; com a evolução do quadro, podem surgir crises convulsivas, rigidez de nuca, sinal de Kernig, sinal de Brudzinski, sinais focais e acometimento de pares cranianos, principalmente os pares III, VI e VII, evoluindo até o coma.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TBSNC: Segundo CHOU *et al.* (2012), o diagnóstico de TBSNC permanece um desafio porque as características clínicas e laboratoriais são inespecíficas; a procura de BAAR no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido continua a ser o melhor teste de diagnóstico rápido para TB do SNC. Esfregaços e culturas de LCR positivos estão associados à microscopia cuidadosa, punções lombares repetidas e culturas. Entretanto, segundo GOMES (2013), a utilização do método de Ziehl-Nielsen para estudos de *M. tuberculosis* em material de possíveis sítios de doença e cultura por meio de inoculação de amostras em meio sólido ou líquido tem a vantagem de menor custo e menores taxas de contaminação, porém, a desvantagem é que para a detecção de bactérias o crescimento pode levar de 14 a 30 dias ou ainda pode durar até oito semanas. Por isso, de acordo com DE-ANDRADE *et al.* (2020), a confirmação do diagnóstico é baseada não apenas na análise do LCR, mas também em estudos de imagem. O primeiro teste a ser feito deve ser um contraste de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). A TC costuma ser o primeiro exame de imagem a ser realizado quando há suspeita de tuberculoma cerebral, pois sua sensibilidade é de quase 100%. No entanto, tem apenas 31% de clareza. Em seguida, a RM é mostrada, pois revela uma melhor definição do parênquima cerebral e maior clareza. A lesão, à luz da TC, pode apresentar formato circular ou oval, com densidade variável e presença de edema

que, após administração do contraste, pode perceber irregularidades na cápsula tumoral. Não é incomum ver o centro necrótico ou calcificado, o que varia de acordo com a apresentação da lesão e dependendo do método de imagem e das ponderações utilizadas. Embora dessa lesão seja mais comum em exames de imagem, a biópsia e o exame anatomopatológico são necessários para se obter um diagnóstico definitivo de tuberculoma cerebral. (BEZERRA *et al.*, 2018). Segundo BETHLEM (2012), a reatividade em testes tuberculínicos, se houver, contribui para a formação do diagnóstico. A TC e a RM do crânio quase invariavelmente mostram alterações, principalmente a partir do estágio II. Exsudatos meníngeos na base do crânio e a dilatação ventricular são um achado comum. Portanto, tendo em vista as barreiras para o diagnóstico da TBSNC, tem sido dedicada à amplificação de testes com ácidos nucleicos como ferramenta de diagnóstico, devido à sua rapidez, sensibilidade e especificidade. Um dos mais recentes, o GeneXpert, usa um real-time em PCR (Reação em cadeia da Polimerase) para rastrear o gene *IS6110*, coletivamente, determina a resistência dos medicamentos, com o prazo de resultado em 2 horas. (GOMES, 2013). Em termos de tratamento, nenhum ensaio clínico randomizado estabeleceu o tipo apropriado de medicação para TBSNC devido a anormalidades associadas à dificuldade do diagnóstico precoce. No entanto, várias diretrizes recomendam que o primeiro regime de tratamento de dois meses com a inclusão de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, seguidos por mais 10 meses de isoniazida e rifampicina como tratamento de manutenção para um isolado sensível a esses medicamentos. O uso de terapia com esteroides como terapia complementar em conjunto com o tratamento anti-TB padrão para TB do SNC também é confirmado por diretrizes, e uma estratégia de sobrevivência benéfica pode vir da redução da hidrocefalia e prevenção do infarto (CHOU *et al.*, 2012). Em crianças, a tuberculose no SNC necessita de tratamento a longo prazo, pois ainda hoje produz altas taxas de morbidade e mortalidade. Portanto, prevenir a TB é importante e é um passo muito relevante quando se trata de TB infantil, principalmente considerando o alto custo que a doença causa no indivíduo e na comunidade. O tratamento pode variar de acordo com a possibilidade e os recursos disponíveis, todas as crianças pequenas (menores de cinco anos), bem como crianças que imunocomprometidas, devem receber tratamento preventivo após exposição ou infecção (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2018). Segundo CHOU *et al.* (2012), a intervenção cirúrgica da TBSNC é considerada apenas para complicações graves de hidrocefalia, efeitos colaterais graves de tuberculomas e tumores cerebrais. Sendo assim, como os atrasos no diagnóstico e tratamento são as principais causas de alta mortalidade por TBSNC; tanto para adultos como para crianças; os médicos devem iniciar imediatamente o tratamento “simbólico” em qualquer condição suspeita.

SEQUELAS NEUROCOGNITIVAS: De acordo com RAMÍREZ-LAPAUSA, MENÉNDEZ-SALDAÑA e NOGUERADO-ASENSIO (2015), a TBSNC é uma forma grave com alta morbidade e mortalidade, 25% dos pacientes podem ter alguma forma de acompanhamento e entre 15 e 40% podem morrer apesar do início do tratamento. Sendo que a perda significativa de memória de curto, médio e longo prazo; e perda de habilidades de pensamento, julgamento e gerenciamento e a transformação do bom discurso, até mesmo mudanças de atitude; são alguns tipos de sequelas. (POPOCA-RODRÍGUEZ e CÁRDENAS, 2021). Já de acordo com MAHESWARI *et al.* (2019), seu estudo relata deficiência visual em 14% de todos os casos de neutro-TB. A extensão da deficiência visual varia de cegueira a deficiência visual funcional. Onde 27% dos pacientes com TBSNC apresentam diminuição da visão devido à aracnoidite optoquiasmática (OCA). Em crianças, sua disseminação está relacionada a defeitos neurológicos que podem ser causados pela doença, pois se não causar a morte, deixam sequelas em diversos níveis, que vão desde uma pequena rigidez (deficiência sensorial irracional, permitindo que a criança seja totalmente independente de atividades do dia-a-dia), até graves com comprometimento intenso levando a uma dependência total. (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2018.). Além disso, a deterioração cognitiva em pessoas portadoras do HIV está intimamente relacionada, principalmente às pessoas que ainda não receberam tratamento. A terapia antirretroviral eficaz reduz

muito o retardo mental. As deficiências mentais são ligeiramente maiores em pacientes com HIV/AIDS do que em pacientes HIV-negativos simultaneamente; No entanto, em pacientes com HIV/AIDS, são mais comuns incapacidades moderadas e, em pacientes HIV-negativos, incapacidades graves. Portanto, a TB meníngea continua apresentando alta taxa de mortalidade, configurando-se, assim, em um problema de saúde pública alarmante. (POPOCA-RODRÍGUEZ e CÁRDENAS, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Tuberculose do Sistema Nervoso Central é uma importante manifestação da tuberculose extrapulmonar, com maior prevalência nos jovens, especialmente crianças, bem como em pacientes imunossuprimidos; ela necessita de extrema atenção das autoridades governamentais, por ser a manifestação mais grave da doença, e com maior proporção de óbitos e sequelas incapacitantes. Visto que, as características relacionadas à TBSNC muitas vezes diferem daquelas relacionadas à TBP e àquelas relatadas em países com baixa carga da TB. Além disso, a TBSNC tem sido negligenciada tanto no campo de pesquisa quanto nas estratégias de controle por causa de sua taxa de transmissão menor do que a doença pulmonar, mas a possibilidade existe e o impacto na morbimortalidade populacional deve ser levado em consideração. Considerando que esse mal pode assumir formas graves, como a tuberculose meníngea, e está intimamente relacionada à epidemia global de HIV. Além da situação epidemiológica e dos determinantes, entender o manejo clínico desses pacientes é fundamental para a cura do caso. Portanto, são recomendados mais estudos sobre a epidemiologia molecular da TBSNC no Brasil e mais estudos sobre tuberculose pleural, que podem ser indicadores úteis para investigar a transmissão recente na comunidade. Por fim, o TBSNC precisa melhorar as estratégias de controle, detecção de casos e tratamento para atingir plenamente o plano de eliminação da TB desejado pelo Brasil.

REFERÊNCIAS

BARROSO, E. C. *et al.* Tuberculoma cerebral. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, p. 55-58, 2002.

BETHLEM, E. P. Manifestações clínicas da tuberculose pleural, ganglionar, geniturinária e do sistema nervoso central. *Pulmão RJ*, v. 21, n. 1, p. 19-22, 2012.

BEZERRA, T. T. B. *et al.* Tuberculoma supratentorial em criança. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 16, n. 3, p. 67-74, 2018.

CHOU, P.S. *et al.* Central nervous system tuberculosis: a forgotten diagnosis. *The Neurologist*, v. 18, n. 4, p. 219-222, 2012.

DAVIS, A. G. *et al.* The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Journal of leukocyte biology*, v. 105, n. 2, p. 267-280, 2019.

DE ALBUQUERQUE, R. dos S. P. *et al.* Tuberculose na infância: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health* ISSN, v. 2178, p. 2091. 2018.

DE-ANDRADE, M. R. *et al.* Neurotuberculose em vigência de tuberculose miliar em Lactente - *Relato de caso. Residência Pediátrica*. Junho de 2020.

DE GUSMÃO FILHO, F. A. R. *et al.* Tuberculose do sistema nervoso central em crianças: 1. Apresentação clínica e laboratorial. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 59, n. 1, p. 71-76, 2001.

ERCOLE, F. F.; *et al.* Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

GOMES, T. Tuberculose extrapulmonar: uma abordagem epidemiológica e molecular. Universidade Federal do Espírito Santo—Centro de Ciências da Saúde—Programa de pós-graduação em doenças infecciosas. Vitória, 2013.

JUNIOR, O, G, P, Lima E, S. *et al.* The Study of the pharmacokinetic predisposition and in silico metabolism of geraniol, *International Journal of Development Research*, 12, (03), 54647-54651. 2022

LIMA, C.H.S; BISPO, M.L.F.; SOUZA, M.V.N. Pirazinamida: Um Fármaco Essencial no Tratamento da Tuberculose. *Rev. Virtual Quim.* 2011; 3(3):159-180.

LOPES, A. J. *et al.* Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. *Pulmão RJ*, v. 15, n. 4, p. 253-261, 2006.

MAHESWARI, E. U. *et al.* Clinical spectrum of central nervous system tuberculosis and the efficacy of revised national tuberculosis control program in its management. *Journal of neurosciences in rural practice*, v. 10, n. 01, p. 71-77, 2019.

MONTENEGRO, A. X. C. B. *et al.* Neurotuberculosis in an immunocompetent patient: diagnostic challenge and treatment. *Revista de Medicina*, v. 97, n. 6, p. 581-584, 2018.

PESSOA, F. M. *et al.* Casos de Tuberculose do Sistema Nervoso Central De 2007 A 2019 No Brasil. *Seminários de Biomedicina do Univag*, v. 5, 2021.

PIMENTEL, M. L. V. *et al.* Múltiplos tuberculomas intracerebrais na vigência de terapia específica para tuberculose pulmonar: a propósito de um caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 58, p. 572-577, 2000.

POPOCA-RODRÍGUEZ, I.; CÁRDENAS, G. Deterioro cognoscitivo en pacientes con tuberculosis del sistema nervoso central. *Gaceta médica de México*, v. 157, n. 4, p. 385-390, 2021.

RAMÍREZ-LAPAUSA, M.; MENÉNDEZ-SALDAÑA, A.; NOGUERADO-ASENSIO, A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Revista española de sanidad penitenciaria*, v. 17, n. 1, p. 3-11, 2015.

SILVA JUNIOR, C. T. da. Abordagem diagnóstica da tuberculose pleural, ganglionar, renal e sistema nervoso central. *Pulmão (Rio de Janeiro)*, v. 21, n. 1, p. 32-5, 2012.

XAVIER, Christóvão de Castro. *et al.* Neurotuberculose na infância. *Rev Med Minas Gerais* 2003; 13(3):211-4.
