

TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM CRIANÇAS

2. Tratamento e evolução

*Fernando A. R. de Gusmão, filho¹, Maria Joaquina Marques-Dias²,
Heloísa H. de S. Marques³, Sônia R. T. da S. Ramos⁴*

RESUMO - Sequelas neurológicas não são raras após o tratamento da tuberculose do sistema nervoso central (SNC), que é longo, trabalhoso e sujeito a complicações. Vários fatores são implicados como determinantes de prognóstico. O objetivo deste estudo foi analisar o tratamento e a evolução de 52 crianças com tuberculose do SNC de um hospital pediátrico terciário. A maioria dos pacientes (41 ou 78,8%) utilizou corticosteróides associados ao esquema tríplice. A ocorrência de hidrocefalia foi comum (28 de 41 testados), porém apenas 8 (15,4%) necessitaram de derivação líquórica. Hiponatremia ocorreu em um terço dos casos testados. Hepatotxicidade ao esquema tríplice aconteceu em 32 casos (61,5%), porém apenas 3 (9,4%) necessitaram de substituição destas drogas. Ocorreram 8 (15,4%) óbitos e 24 (46,1%) casos desenvolveram sequelas ao fim do tratamento. Houve tendência de pior prognóstico entre os pacientes que não usaram corticosteróides e os que apresentavam doença avançada ao diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVE: tuberculose, meningoencefalite, sistema nervoso central, crianças, tratamento, evolução.

Central nervous system tuberculosis in children: 2. Treatment and outcome

ABSTRACT - Neurologic damage is usual after central nervous system (CSN) tuberculosis recovery. Treatment is long, difficult and prone to complications. Many factors are enrolled as prognostic determinants. This study aimed to describe the treatment and outcome of 52 children with CNS tuberculosis of a tertiary pediatric hospital. All of them received standard triple drug regimen, and 41 (78.8%) received corticosteroids as adjunctive therapy. Hydrocephalus was common (28 of 41 tested), but only 8 (15.4%) patients underwent ventricular shunt surgery. Hepatotxicity to anti tuberculosis drugs occurred in 32 (61.5%) cases, but in only 3 (9.4%) drug substitution was necessary. There were 8 (15.4%) deaths and 24 (46.1%) cases developed neurologic damage after therapy. Patients who did not receive steroids during treatment and those with advanced neurological involvement at diagnosis showed a tendency to worse prognosis.

KEY WORDS: tuberculosis, meningoencephalitis, central nervous system, children, treatment, outcome.

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) é uma das formas mais temidas da tuberculose na infância, pela morbi-mortalidade que costuma causar. O comprometimento neurológico, quando não fatal, costuma deixar sequelas de grau variável, que se manifestam como déficits motores, retardo do desenvolvimento ou demência mental, síndromes convulsivas e hidrocefalia¹.

O tratamento da criança com tuberculose do SNC baseia-se no uso do esquema tríplice associado a corticosteróides. Complicações, tais como hidroce-

falia com hipertensão intracraniana, distúrbios metabólicos e efeitos adversos às próprias drogas do esquema tríplice, podem interferir negativamente no prognóstico quando não corrigidas em tempo. O aumento da pressão intracraniana, além de levar risco à vida do paciente, prejudica o aporte de drogas ao tecido nervoso^{2,3}. Cirurgias de derivação ventricular são por vezes necessárias para o alívio da hidrocefalia. Dentre os distúrbios metabólicos, a hiponatremia é o mais comum e está relacionada a distúrbios hormonais, como a secreção inapropriada de

Instituto da Criança (ICr), Hospital das Clínicas (HC), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): ¹Mestre em Pediatria pela FMUSP, Médico Observador da Unidade de Infectologia; ²Livre-docente em Neurologia pela FMUSP, Médica-chefe da Unidade de Neurologia; ³Pós-graduanda (Doutorado) pela FMUSP, Médica-chefe da Unidade de Infectologia; ⁴Doutora em Pediatria pela FMUSP, Médica do Grupo de Epidemiologia Hospitalar.

Recebido 3 Abril 2000, recebido na forma final 31 Agosto 2000. Aceito 4 Setembro 2000.

Dr. Fernando A. R. de Gusmão, filho – Rua José de Holanda 561/303 – 50710-140 Recife PE, Brasil.

hormônio antidiurético ou de peptídeo atrial natriurético^{4,5}. No tratamento da tuberculose do SNC, é comum a ocorrência de hepatotoxicidade devido às doses mais elevadas da isoniazida e da rifampicina empregadas. Pode ser contornada na maioria das vezes pela redução das doses ou suspensão temporárias desses medicamentos^{6,7}.

É fato que o prognóstico do paciente com tuberculose do SNC é dependente do grau de avanço da doença - quanto mais precoce for o início do tratamento, melhor será a evolução do paciente. Além do estadiamento evolutivo, outros fatores têm sido implicados como determinantes de prognóstico: idade, presença de tuberculose extra-meníngea, vacinação com BCG, alterações liquóricas, presença de hipertensão intracraniana, alteração do nível de consciência, presença de déficits neurológicos, negativação da reação de Mantoux, tipo de esquema de tratamento utilizado, uso de corticosteróides e associação com outras doenças^{8,9}.

Para a abordagem adequada do paciente, torna-se necessário o reconhecimento oportuno de complicações associadas, além de possíveis fatores determinantes do prognóstico. O objetivo desse estudo é analisar a casuística de tuberculose do SNC do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC, FMUSP), a fim de descrever: (1) os esquemas terapêuticos utilizados, tanto o uso de drogas anti-tuberculosas e seus efeitos adversos, quanto o emprego de adjuvantes (associação de corticosteróides, cirurgias de derivação ventricular); (2) a ocorrência de complicações, como hiponatremia e hidrocefalia; (3) a situação final dos pacientes, avaliando óbitos e sequelas neurológicas, e ainda as relacionando com o estadiamento da doença no início do tratamento e com outras variáveis epidemiológicas, clínicas ou laboratoriais.

MÉTODO

Foi feito um estudo retrospectivo a partir da análise de prontuários de crianças internadas com diagnóstico de tuberculose do SNC no ICr (HC, FMUSP), no período entre 1981 e 1997. O ICr é um hospital pediátrico de nível terciário, que atende predominantemente a população da Grande São Paulo.

A inclusão como caso de tuberculose de SNC exigiu a presença de meningite linfomonocitária e/ou imagem em tomografia computadorizada de crânio (TCC) compatível com tuberculoma, associados a critérios, previamente descritos¹⁰.

O estadiamento clínico foi realizado de acordo com o classicamente proposto^{10,11}:

Definiu-se hiponatremia como o nível sérico de sódio abaixo de 135,0 mEq/dL.

A ocorrência de hidrocefalia foi atestada pelo aumento das dimensões do sistema ventricular encefálico à TCC.

Todos os pacientes foram tratados conforme o recomendado pelo Ministério da Saúde¹², de acordo com a época: até 1989, a associação de isoniazida (10 a 20 mg/Kg/dia), rifampicina (10 a 20 mg/Kg/dia) e etambutol (25 mg/Kg/dia), por via oral ou retal; a partir de então, a associação de isoniazida, rifampicina, nas mesmas doses, e pirazinamida (35 mg/Kg/dia), pelas mesmas vias.

Definiu-se hepatotoxicidade como a elevação sérica das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase) e hepatite quando essa elevação foi maior que cinco vezes o normal, de acordo com o método utilizado.

O uso de corticosteróides baseou-se em discussões caso a caso. Foi considerado correto e completo o uso de prednisona, 1 a 2 mg/Kg/dia, via oral e/ou dexametasona, em doses equivalentes, em quatro doses, por via oral ou intravenosa, por quatro a seis semanas sem interrupção, conforme preconiza o Ministério da Saúde¹³.

As sequelas neurológicas, definidas por alterações do exame neurológico após o término do tratamento, foram classificadas de acordo com a intensidade em: Sequelas leves: comprometimento neurológico mínimo, permitindo à criança independência total nas atividades do dia-a-dia; Sequelas moderadas: comprometimento moderado, causando dependência parcial; Sequelas graves: comprometimento intenso, levando à dependência completa.

Os dados foram condensados e analisados com o auxílio do programa EPI-INFO versão 6,04a¹⁴. Para a análise estatística, as variáveis foram divididas em duas categorias (Quadro). Quanto à variável Evolução Final, os pacientes foram subdivididos em: (A) aqueles sem sequelas ou com sequelas leves e (B) aqueles com sequelas moderadas, graves ou óbitos. A associação da variável evolução final com cada uma das outras variáveis foi verificada por meio dos testes χ^2 ou Fisher bicaudal. Adotou-se o nível de significância $\alpha < 5,0\%$ ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão 52 pacientes. Todos, exceto um, tiveram líquido inicial alterado. Neste, o critério de inclusão foi a alteração na TCC compatível com tuberculoma, associada a resposta favorável à terapêutica. A duração da internação dos pacientes que sobreviveram variou entre 13 e 343 dias, com mediana de 34,5 dias.

Vinte e três pacientes (44,2%) iniciaram o tratamento com o esquema isoniazida, rifampicina e etambutol, enquanto 29 (55,8%) iniciaram com o esquema isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Como terapia adjuvante, 41 pacientes (78,8%) usaram corticosteróides, porém em 11 deles (26,8%) foi necessária a sua interrupção por motivos não relacionados à doença.

Constatou-se hidrocefalia em 28 dos 41 (68,3%)

Quadro. Variáveis definidas para análise estatística

| Variáveis | Categoria A | Categoria B |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Gênero | masculino | feminino |
| Idade (meses) | do limite inferior até a mediana, inclusive | da mediana mais um até o limite superior |
| Estado nutricional | pacientes eutróficos e desnutridos de primeiro grau | pacientes desnutridos de segundo e terceiro graus |
| Estadiamento clínico | pacientes sem alteração do nível de consciência | pacientes com alteração do nível de consciência |
| Celularidade do líquido (células por mm ³) | do limite inferior até a mediana, inclusive | da mediana mais um até o limite superior |
| Proteinorraquia (mg/dL) | do limite inferior até a mediana, inclusive | da mediana mais um até o limite superior |
| Dilatação ventricular à TCC | ausente | presente |
| Esquema terapêutico | uso da associação isoniazida, rifampicina e etambutol | uso da associação isoniazida, rifampicina e pirazinamida |
| Corticosteróides | não utilizado ou uso incorreto | uso correto |
| Hiponatremia | ausente | presente |

casos que foram submetidos à TCC. Oito pacientes (15,4%) necessitaram de derivação liquórica. Quatro (7,7%) submeteram-se à derivação externa e outros 4 (7,7%), à peritoneal.

Hiponatremia ocorreu em 16 dos 48 (33,3%) casos testados.

Hepatotoxicidade foi o principal efeito adverso ao uso do esquema tríptico (32 casos ou 61,5%). Um caso (1,9%) apresentou nefrite intersticial e um (1,9%), neurite periférica. Dos 45 pacientes testados, em 32 (71,1%) houve elevação dos níveis das enzimas hepáticas, sendo que em 16 (35,6% do total) caracterizou-se hepatite. Todos os casos de hepatotoxicidade exceto um ocorreram nas primeiras quatro semanas de uso (Tabela 1). Dos 32 casos de hepatotoxicidade, três (9,4%) necessitaram de substituição de drogas do esquema terapêutico. Em 16 (50,0%) não houve necessidade de intervenção e em outros 13 (40,6%) apenas as doses da isoniazida e da rifampicina foram alteradas (Tabela 2).

Dos 52 pacientes, 8 (15,4%) faleceram durante a internação hospitalar. Em um desses, uma infecção hospitalar no sistema ventricular derivado pode ter contribuído como causa do óbito. O período entre a internação e o óbito variou de 9 a 117 dias, com mediana de 22,5 dias. Ao término do tratamento, 24 casos (46,1%) apresentaram sequelas, sendo 9 (17,3%) leves, 6 (11,5%) moderadas e 9 (17,3%) gra-

Tabela 1. Hepatotoxicidade e distribuição quanto ao tempo em pacientes com tuberculose do SNC tratados com esquema tríptico *ICR, FMUSP, SÃO PAULO - 1981-97.

| Variáveis | Início (semana) | N | % |
|--------------------------------|-----------------|----|-------|
| Elevação das enzimas hepáticas | 1a. | 14 | 26,9% |
| | 2a. | 1 | 1,8% |
| | 3a. | 0 | 0 |
| | 4a. | 1 | 1,8% |
| Hepatite** | 1a. | 4 | 7,7% |
| | 2a. | 6 | 11,5% |
| | 3a. | 3 | 5,8% |
| | 4a. | 2 | 3,8% |
| | 8a. | 1 | 1,9% |
| Ausente | | 12 | 23,1% |
| Desconhecido | | 7 | 13,5% |
| Total | | 52 | 100% |

*Isoniazida, rifampicina e pirazinamida ou isoniazida, rifampicina e etambutol; **Elevação de enzimas maior que cinco vezes o valor máximo da normalidade.

ves. Quatorze casos (27,0%) não apresentaram sequelas. Em seis casos (11,5%) não foi possível a avaliação por interrupção do seguimento (Figura).

Não houve associação significativa entre a variável evolução final e as outras variáveis testadas (Tabela 3).

Tabela 2. Condutas tomadas frente à hepatotoxicidade secundária ao uso do esquema tríplice* por pacientes com tuberculose do SNC - ICR, FMUSP, SÃO PAULO - 1981 - 97.

| Variáveis | N | % |
|----------------------------------------------------------|----|-------|
| Manutenção do esquema | 16 | 50,0% |
| Diminuição das doses de INH e RIF** | 2 | 6,3% |
| Diminuição das doses de INH e RIF com posterior reajuste | 1 | 3,1% |
| Suspensão de INH e RIF com posterior reintrodução | 10 | 31,2% |
| Mudança do esquema | 3 | 9,4% |
| Total | 32 | 100% |

*Isoniazida, rifampicina e pirazinamida ou isoniazida, rifampicina e etambutol; **INH, isoniazida; RIF, rifampicina.

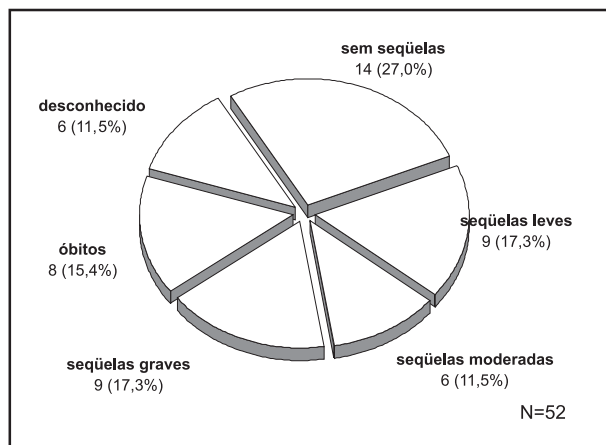


Figura. Sequelas neurológicas e óbitos em pacientes com tuberculose do SNC - ICR, FMUSP, SÃO PAULO - 1981-97

Tabela 3. Associações entre a evolução final e demais variáveis de pacientes com tuberculose do SNC - ICR, FMUSP, SÃO PAULO - 1981-97.

| Variáveis | | Evolução final | | | P |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------|----|----|-------|
| | | A | B | N | |
| Gênero | Masculino | 13 | 9 | 22 | 0,376 |
| | Feminino | 10 | 14 | 24 | |
| Idade | 2 a 11 meses | 9 | 13 | 22 | 0,376 |
| | 12 a 207 meses | 14 | 10 | 24 | |
| Estado nutricional | Eutróficos, DPC* grau I | 13 | 10 | 23 | 0,420 |
| | DPC grau II e III | 7 | 11 | 18 | |
| Celularidade | 1 a 99 células/mm ³ | 11 | 11 | 22 | 0,768 |
| | 100 a 1 040 células/mm ³ | 12 | 12 | 24 | |
| Proteinorraquia | 28 a 136 mg/dl | 13 | 9 | 22 | 0,298 |
| | 137 a 1 820 mg/dl | 9 | 14 | 23 | |
| Dilatação ventricular | Ausente | 6 | 6 | 12 | 0,906 |
| | Presente | 13 | 11 | 24 | |
| Esquema terapêutico | INH, RIF e ETA | 8 | 10 | 18 | 0,763 |
| | INH, RIF e PZN** | 15 | 13 | 28 | |
| Corticosteróides | Não usado / uso incorreto | 5 | 10 | 15 | 0,198 |
| | Uso correto | 16 | 11 | 27 | |
| Hiponatremia | Ausente | 16 | 13 | 29 | 0,504 |
| | Presente | 5 | 8 | 13 | |
| Estadiamento | Estádios I e II | 14 | 8 | 22 | 0,140 |
| | Estádio III | 9 | 15 | 24 | |

NOTA: A variável Evolução Final compreende as categorias: (A) sem sequelas e com sequelas leves e (B) com sequelas moderadas, graves e óbitos. *DPC, desnutrição proteico-calórica, segundo Gómez et al.¹⁵; **INH, isoniazida; RIF, rifampicina; ETA, etambutol; PZN, pirazinamida.

DISCUSSÃO

Na tuberculose do SNC, em consequência à disseminação hematogênica a partir do foco primário pulmonar, formam-se granulomas principalmente em áreas submeníngeas. O aumento de volume desses granulomas geralmente culmina com descarga do conteúdo caseoso para as meninges. A aracnoidite que se desenvolve, mais intensa na base do

encéfalo, é responsável por (1) obstrução da passagem do líquido pelas cisternas basais, gerando hidrocefalia; (2) comprometimento dos terceiro, sexto e sétimo nervos cranianos, além do quiasma óptico, causando paresias, paralisias e amaurose e (3) envolvimento das artérias carótida interna e cerebral média, comprometendo a irrigação de áreas extensas do parênquima cerebral.

Concomitantemente à meningite, edema tecidual e vasculite se desenvolvem pela reação de hipersensibilidade ao antígeno micobacteriano, contribuindo para a ocorrência de isquemia ou infarto do parênquima cerebral, notadamente do território irrigado pela artéria cerebral média (hipotálamo e os gânglios basais)^{16,17}. As sequelas neurológicas parecem estar mais relacionadas a essas lesões^{18,19}.

Ao contrário da forma pulmonar, são poucos os estudos clínicos a respeito da eficácia comparada entre as diversas associações de drogas dirigidas ao tratamento da tuberculose do SNC²⁰. O esquema correntemente recomendado pelo Ministério da Saúde¹³ requer o uso da isoniazida e da rifampicina por tempo mais prolongado que o habitual e com doses mais elevadas durante os primeiros dois meses. No presente estudo, não houve diferença quanto à evolução entre os dois grupos, o que usou o etambutol e o que usou a pirazinamida.

O uso de corticosteróides como terapia adjuvante da tuberculose do SNC agiria atenuando a resposta inflamatória à tuberculoproteína, responsável pelo edema, pela vasculite e pela aracnoidite de base, repercutindo positivamente no prognóstico²¹.

No nosso estudo, não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de corticosteróides e a evolução final dos pacientes ($p=0,198$), talvez pelo número baixo de casos envolvidos. Houve, todavia, uma tendência a melhor prognóstico entre aqueles que os usaram. Estudos prospectivos recentes mostram resultados controversos, indicando porém benefícios relativos, tanto na mortalidade quanto no desenvolvimento de sequelas²²⁻²⁴.

A ocorrência de hidrocefalia como complicação da tuberculose do SNC é plenamente reconhecida e documentada³. O emprego precoce de cirurgias de derivação ventricular tem sido proposto na tentativa de melhorar a perfusão tecidual do tecido nervoso e assim evitar o desenvolvimento de seqüela. As pesquisas realizadas com este fim mostraram resultados antagônicos^{2,3}. Não foi possível obter qualquer conclusão no presente estudo pelo número baixo de pacientes submetidos à derivação liquórica.

A hiponatremia é complicação comum em processos patológicos intracranianos, entre eles, a tuberculose do SNC. A ocorrência de hiponatremia não foi determinante do prognóstico dos pacientes desta série. Durante muito tempo foi atribuída à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), pois os vasos que irrigam o hipotálamo comumente são afetados pela arterite provoca-

das pelas tuberculoproteínas. Recentemente cogitou-se a hipersecreção do peptídeo atrial natriurético (PAN) como a causa principal da queda dos níveis plasmáticos de sódio^{4,5}. A isquemia hipotalâmica desencadearia uma descarga adrenérgica, que induziria a secreção do PAN a partir dos grânulos atriais.

A maioria das drogas antituberculosas causa dano hepático. A hepatotoxicidade é reconhecida como efeito colateral ao tratamento da tuberculose desde a introdução da isoniazida e da rifampicina^{6,7}. Nesta série, a ocorrência de hepatotoxicidade foi de 71,1% entre os casos (32 em 45 pesquisados), sendo 26,7% (12) de hepatite, resultado semelhante ao de outros autores⁶.

Como o tratamento adequado da tuberculose do SNC de crianças é fundamental na prevenção de sequelas, achamos prudente a monitorização semanal dos níveis séricos das enzimas hepáticas durante o primeiro mês de tratamento, a fim de prevenir complicações. Nos casos de elevação exagerada (próxima ou maior que cinco vezes o valor máximo normal), na ausência de sintomas de hepatite (náuseas, vômitos, icterícia) recomendamos a diminuição temporária das doses das drogas, até que os valores voltem ao normal. Nos casos de hepatite com sintomatologia, pode ser tentada a suspensão temporária das drogas, com posterior reintrodução cuidadosa e gradual.

As sequelas neurológicas seguidas à tuberculose do SNC costumam manifestar-se por déficits cognitivos, sensitivos (audição e visão) e motores (piramidal e extrapiramidal), por síndromes convulsivas e pela obstrução definitiva da comunicação do líquido pelas cisternas basais. Pela variedade de apresentações clínicas, é comum a classificação das sequelas de acordo com a intensidade.

O estadiamento clínico é reconhecido como o principal determinante do prognóstico desde o início da era quimioterápica do tratamento da tuberculose do SNC^{11,18,25-30}. No presente estudo, houve uma tendência de pior prognóstico entre os pacientes que apresentavam diminuição do nível de consciência no início do tratamento, porém, sem significância estatística ($p=0,140$).

Alguns autores também indicam a idade como fator de influência no prognóstico^{26-28,30}. Além disso, estudos prospectivos empregando análise multivariada identificaram influência de outros fatores, como presença de sinais neurológicos focais, de hidrocefalia⁸ e de convulsão⁹.

Conclui-se que a tuberculose do SNC das crianças desta série, além de ter exigido tratamento tra-

balhoso e tempo de internação prolongado, gerou morbi-mortalidade elevada. Assim, o papel da prevenção da tuberculose torna-se ainda mais relevante, sobretudo diante do alto custo que essa doença acaba acarretando ao indivíduo e à sociedade.

REFERÊNCIAS

1. Newton RW. Tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1994;70:364-366.
2. Palur R, Rajshekhar V, Chandy MJ, Joseph T, Abraham J. Shunt surgery for hydrocephalus in tuberculous meningitis: a long-term follow-up study. *J Neurosurg* 1991;74:64-69.
3. Schoeman JF, Donald PR, Van Zyl LE, Keet M, Wait J. Tuberculous hydrocephalus: comparison of different treatments with regard to ICP, ventricular size and clinical outcome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:396-405.
4. Narotan PK, Kemp M, Buck R, Gouws E, Van Dellen JR, Bhoolla KD. Hypnatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994;34:982-988.
5. Erduran E, Mocan H, Aslan Y. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in tuberculous meningitis (letter). *Pediatr Nephrol* 1996;10:127-131.
6. Tsagaropoulou-Stinga H, Matakis-Emmanouilidou T, Karida-Kavalioti S, Manios S. Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with isoniazid-rifampin. *Pediatr Infect Dis J* 1995;4:270-273.
7. Steele MA, Burk RF, Desprez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin - a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.
8. Misra UK, Kalita J, Srivastava M, Mandal SK. Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *J Neurol Sci* 1996;137:57-61.
9. Nunes C, Cunha I, Gomes I, Lucena R, Moraes D, Melo A. Fatores prognósticos de letalidade na meningoencefalite tuberculosa. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:772-777.
10. Gusmão filho FAR, Marques HHS, Marques-Dias MJ, Ramos RTS. Tuberculose do sistema nervoso central em crianças: 1. Apresentação clínica e laboratorial. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:71-76.
11. Lincoln EM, Sordillo SVR, Davies PA. Tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1960;57:807-823.
12. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de normas para o controle da tuberculose. 2Ed. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1984.
13. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4Ed. Brasília: Fundação de Saúde, 1995.
14. Center for Disease Control and Prevention. Epi-info, version 6.04a. Atlanta, 1996.
15. Gómez F, Ramos Galvan R, Frenk S, Graviato Muñoz J, Chavez R, Vasquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. *J Trop Pediatr* 1956;2:77-83.
16. Perfeito JB, Assis JL. Meningoencefalite tuberculosa. In Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Editora Atheneu, 1997: 832-841.
17. Starke JR, Smith MHD. Tuberculosis. In Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases. 4Ed. Philadelphia: Saunders, 1998:1196-1239.
18. Kalita J, Misra UK. Outcome of tuberculous meningitis at 6 and 12 months: a multiple regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:261-265.
19. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Serial CT scanning in childhood tuberculous meningitis: prognostic features in 198 cases. *J Child Neurol* 1995;10:320-329.
20. Canadian Pediatric Society. Short-course therapy for tuberculosis in infants and children. *Can Med Assoc J* 1994;150:1233-1239.
21. Alzeer AH, Fitzgerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis* 1993;74:6-11.
22. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179-183.
23. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai* 1996;79:83-90.
24. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-231.
25. Lorber J. The results of treatment of 549 cases of tuberculous meningitis. *Am Rev Tuberc* 1954;69:13-25.
26. Delage G, Dusseault M. Tuberculous meningitis in children: a retrospective study of 79 patients, with an analysis of prognostic factors. *Can Med Assoc J* 1979;120:305-309.
27. Humphries MJ, Teoh R, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle* 1980;71:161-168.
28. Dikshit KP, Singh S. Factors influencing prognosis of tuberculous meningitis. *Ind Pediatr* 1976;8:613-618.
29. Altunbasak S, Alhan E, Baytok V, Aksaray N, Yüksel B, Önenli N. Tuberculous meningitis in children. *Acta Paediatr Jap* 1994;36:480-484.
30. Smith AL. Tuberculous meningitis in childhood. *Med J Aust* 1975;1:57-60.