

Avanços no diagnóstico da meningite tuberculosa: uma revisão integrativa

Advances in the diagnosis of tuberculous meningitis: an integrative review

Avances en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa: una revisión integradora

Fernanda Rodrigues Avelar¹, Bruna Gabrielle da Silva², Plínio Gustavo Maia³, Diogenes de Souza Pontes Junior⁴, Guilherme Antônio Freitas Alves de Arruda⁵, Wlisses Henrique Veloso Carvalho-Silva

Como citar: Avelar FR, Silva BG, Maia PG, Pontes Junior DS, Arruda GAFA, Carvalho-Silva WHV. Avanços no diagnóstico da meningite tuberculosa: uma revisão integrativa. REvisa. 2026; 15 Esp.2: 11-7. Doi: [https://doi.org/10.36239/revisa.v15.\(Esp.2\).p11a17](https://doi.org/10.36239/revisa.v15.(Esp.2).p11a17).

REVISA

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Caruaru, Pernambuco, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0007-6708-5677>

2. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Caruaru, Pernambuco, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0002-0461-6219>

3. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Caruaru, Pernambuco, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0000-5101-1453>

4. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Caruaru, Pernambuco, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0005-6638-6457>

5. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Caruaru, Pernambuco, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0005-0645-7786>

6. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Caruaru, Pernambuco, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-9798-8438>

Recebido: 10/04/2026
Aprovado: 01/06/2026

RESUMO

Objetivo: Analisar modalidades diagnósticas emergentes para a detecção da meningite tuberculosa (TBM). **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa, guiada pela pergunta norteadora formulada a partir do modelo PICO: "Quais as técnicas recentes utilizadas no diagnóstico na meningite tuberculosa?" O estudo foi conduzido nas bases de dados PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando descritores DeCS/MeSH "Neurotuberculosis", "Tuberculous meningitis", "Diagnosis", "Molecular diagnostics", "PCR" e "Advances". Foram incluídos artigos completos, publicados entre os anos de 2015 e 2025. **Resultados:** Foram identificados pela chave de busca 65 artigos, dos quais 6 foram utilizados a partir dos critérios de inclusão e exclusão. Assim, foram citados avanços moleculares, como o GeneXpert Ultra MTB/RIF, o uso de biomarcadores metabolômicos e o MBFT, os quais demonstraram progressos significativos no diagnóstico da TBM. **Conclusões:** A TBM é um desafio por sua alta mortalidade e diagnóstico complexo. Métodos tradicionais têm baixa sensibilidade e são lentos. Avanços moleculares, como GeneXpert Ultra MTB/RIF e biomarcadores, oferecem diagnóstico mais rápido e específico.

Descritores: tuberculose meningoencefálica; neurotuberculose; métodos laboratoriais.

ABSTRACT

Objective: To analyze emerging diagnostic modalities for the detection of tuberculous meningitis (TBM). **Methodology:** An integrative review was conducted, guided by the research question formulated using the PICO model: "What are the recent techniques used in the diagnosis of tuberculous meningitis?" The study was performed using the PubMed, Scopus, and Virtual Health Library (BVS) databases, employing DeCS/MeSH descriptors: "Neurotuberculosis," "Tuberculous meningitis," "Diagnosis," "Molecular diagnostics," "PCR," and "Advances." Full articles published between 2015 and 2025 were included. **Results:** The search retrieved 65 articles, of which 6 met the inclusion and exclusion criteria. Molecular advances such as GeneXpert Ultra MTB/RIF, metabolomic biomarkers, and MBFT were highlighted, showing significant progress in TBM diagnosis. **Conclusions:** TBM poses a challenge due to its high mortality and complex diagnosis. Traditional methods have low sensitivity and are time-consuming. Molecular advances, like GeneXpert Ultra MTB/RIF and biomarkers, provide faster and more specific diagnosis.

Descriptors: meningoencephalic tuberculosis; neurotuberculosis; laboratory methods.

RESUMEN

Objetivo: Analizar modalidades diagnósticas emergentes para la detección de la meningitis tuberculosa (TBM). **Metodología:** Se realizó una revisión integrativa, guiada por la pregunta formulada a partir del modelo PICO: "¿Cuáles son las técnicas recientes utilizadas en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa?" El estudio se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando descriptores DeCS/MeSH: "Neurotuberculosis", "Meningitis tuberculosa", "Diagnóstico", "Diagnósticos moleculares", "PCR" y "Avances". Se incluyeron artículos completos publicados entre 2015 y 2025. **Resultados:** Se identificaron 65 artículos mediante la búsqueda, de los cuales 6 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se destacaron avances moleculares como GeneXpert Ultra MTB/RIF, biomarcadores metabolómicos y MBFT, que mostraron progresos significativos en el diagnóstico de la TBM. **Conclusiones:** La TBM es un desafío debido a su alta mortalidad y diagnóstico complejo. Los métodos tradicionales tienen baja sensibilidad y son lentos. Los avances moleculares, como GeneXpert Ultra MTB/RIF y los biomarcadores, ofrecen un diagnóstico más rápido y específico.

Descritores: tuberculosis meningoencefálica; neurotuberculosis; métodos de laboratorio.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose (TB) é atualmente a principal causa de morte por doença infecciosa no mundo, com uma estimativa de 1,25 milhão de mortes registradas, o que corresponde a quase o dobro do número de mortes atribuídas ao HIV/AIDS. A tuberculose meningoencefálica (TBM) é uma das formas graves da TB extrapulmonar e é responsável por cerca de 1% de todos os casos de TB no mundo. A TBM é caracterizada por ser uma inflamação subaguda ou crônica das meninges causada pela invasão do espaço subaracnóideo pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). A taxa de mortalidade da TBM é de 10% na primeira semana, subindo para 80% na quinta semana. Além disso, metade dos sobreviventes apresentam deficiência neurológica subsequente^{1,2}.

O diagnóstico clínico da TBM é desafiador devido ao início insidioso e às manifestações clínicas pouco específicas, semelhantes às observadas na meningite criptocócica e na meningite bacteriana parcialmente tratada. Embora as investigações microbiológicas que visam ao isolamento do *M. tuberculosis* permaneçam como padrão-ouro, sua baixa sensibilidade e o tempo prolongado de cultura limitam a utilidade clínica imediata. Os métodos diagnósticos moleculares, por sua vez, apresentam limitações, como necessidade de alta competência técnica e alto custo. O atraso no diagnóstico resulta em óbito precoce ou morbidade neurológica permanente, sobretudo em populações vulneráveis, como crianças e pessoas vivendo com HIV não tratado. Por isso, há uma necessidade urgente de analisar as ferramentas diagnósticas rápidas e precisas²⁻⁶.

Na última década, o campo diagnóstico da TB tem sido marcado por avanços significativos, sobretudo com o desenvolvimento de novos testes moleculares e melhoria de testes já preexistentes. Entre eles, destacam-se os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e suas variações, que fornecem resultados rápidos e sensíveis. Além do mais, a utilização de nanotecnologia ajudou a melhorar a eficácia de técnicas pré-existentes, a exemplo do método ELISA, o que ajudou a direcionar a amplificação genética para sua detecção.^{7,3,8}

Metodologia

O presente estudo consiste em revisão integrativa de literatura, estruturada a partir das seguintes etapas: construção de pergunta norteadora, busca nas bases de dados, coleta de dados, análise crítica dos estudos encontrados e incluídos, interpretação e apresentação dos resultados. Na primeira etapa, a pergunta norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO (P = população; I = interesse; Co = contexto), definida como “quais as técnicas recentes utilizadas no diagnóstico da meningite tuberculosa?”.

A busca dos artigos foi realizada nas bases PubMed, BVS e Scopus, utilizando a chave de busca em inglês composta pelos descritores em saúde (DeCS/MeSH): ("*Neurotuberculosis*" OR "*Tuberculous meningitis*") AND ("*Diagnosis*" OR "*Molecular diagnostics*" OR "*PCR*") AND ("*Advances*"). Em seguida, foram definidos os critérios de inclusão: artigos completos, de acesso gratuito, publicados

entre 2015 e 2025, e escritos em português, espanhol ou inglês. Os critérios de exclusão contemplaram artigos de revisão, artigos de opinião, relatos de caso e artigos fora da temática a ser estudada.

Resultados

A aplicação da chave de busca resultou na identificação de 65 artigos. Após a análise e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos no total 59 artigos (Figura 1). Após a exclusão dos artigos duplicados, permaneceram 44, dos quais, com a aplicação dos critérios de inclusão, foram submetidos à leitura dos títulos e resumos. Após a análise e a aplicação dos critérios de exclusão, foram excluídos 21 artigos por não contemplarem a temática do trabalho, 20 artigos por se tratarem de revisões integrativas, 1 artigo de opinião, 3 artigos por não apresentarem acesso gratuito e 3 artigos por serem relatos de caso. Por fim, após a leitura na íntegra 1 artigo foi excluído por se tratar de artigo de opinião, permanecendo para compor a revisão integrativa seis artigos, todos do tipo observacional-experimental. Os artigos selecionados que compõem esta revisão bem como os principais resultados estão apresentados no Quadro 1.

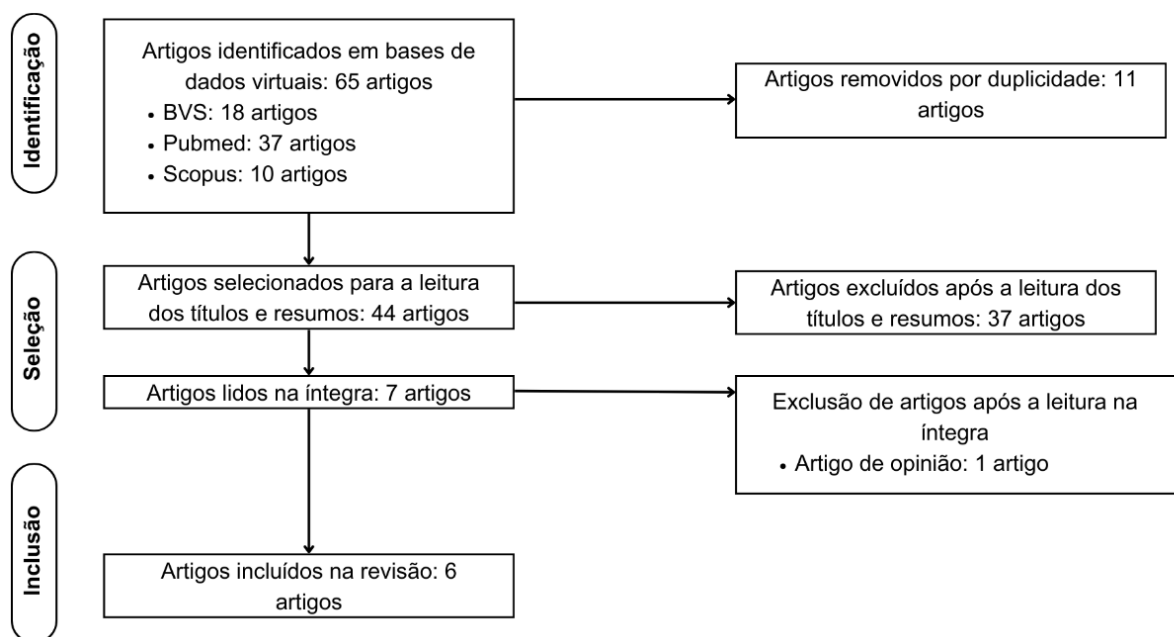


Figura 1 - Fluxograma PRISMA (Fonte: Elaborado pelo autor)

Quadro I - Artigos incluídos no estudo para a construção da revisão integrativa sobre diagnóstico molecular da meningite tuberculosa.

Autoria e Ano	Local	Tipo de estudo	Principais Resultados
Song et al., 2022.	Coreia do Sul	Estudo observacional longitudinal retrospectivo	O artigo aborda a análise de prontuários, ao longo de 10 anos, a fim de correlacionar a presença da enzima ADA no LCR de pacientes com TBM.

Maheswari et al., 2019.	Índia	Estudo experimental longitudinal do tipo ensaio clínico	Aborda os resultados do tratamento em pacientes com várias formas de TB neurológica, cujo tratamento seguiu o Programa Nacional de Controle da TB Revisado (RNTCP) padronizado. Faz menções aos achados diagnósticos de pacientes com TBM.
Yang et al., 2020.	China	Estudo observacional longitudinal prospectivo	O artigo aborda a elaboração de métodos diagnósticos para a meningite tuberculosa, a partir de características clínicas e laboratoriais.
Mason et al., 2017.	África do Sul	Estudo observacional longitudinal do tipo coorte retrospectiva	O estudo aborda a temática do perfil de aminoácidos no líquido, destacando as alterações observadas em crianças com meningite tuberculosa.
Patel et al., 2024.	Índia	Estudo observacional transversal descritivo	Diferentes patógenos responsáveis por infecções do sistema nervoso central, sendo a TBM como uma das principais condições. O trabalho ressalta o aumento de proteínas no líquido e os achados em exames de imagem como recursos diagnósticos mais utilizados.
Sharma et al., 2020.	Índia	Estudo experimental de avaliação diagnóstica	Alternativa diagnóstica inovadora para a TBM, baseada na associação MLAMP-MBF, que alia alta sensibilidade e especificidade ao baixo custo e simplicidade operacional. Aplicável em cenários de poucos recursos, onde métodos como o Xpert Ultra ainda enfrentam limitações logísticas. Além disso, demonstra a utilidade de abordagens multi-alvo (IS6110 e IS1081) para ampliar a detecção de casos.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Discussão

A TBM é uma das formas mais graves e complexas da TB extrapulmonar, marcada por elevada mortalidade e frequência de sequelas neurológicas entre os sobreviventes. A doença tem início com a disseminação hematogênica do *Mtb* a partir de um foco pulmonar primário, com formação e ruptura de granulomas no espaço subaracnóideo, desencadeando intensa inflamação e exsudato basilar que compromete nervos cranianos, vasos cerebrais e o fluxo do líquido. Clinicamente, a TBM apresenta início insidioso e inespecífico, com sintomas leves que evoluem para manifestações neurológicas graves, favorecendo confusão com meningites bacterianas parcialmente tratadas ou criptocócicas, o que atrasa o diagnóstico e tratamento^{9,10}.

Assim como no reconhecimento clínico, os métodos laboratoriais e de imagem também apresentam limitações. Atualmente, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RNM), análise do líquido (ou LCR) e exames microbiológicos são os principais recursos. A baciloscopia, apesar de simples e de baixo custo, possui sensibilidade reduzida devido a baixa carga bacilar característica das formas de TB extrapulmonar. A cultura, padrão-ouro tradicional, demanda semanas a meses para crescimento do *Mtb*, reduzindo sua utilidade clínica frente a urgência do tratamento precoce^{9,11}.

A integração dos achados clínicos, laboratoriais e de imagem é fundamental para o diagnóstico precoce da TBM. Patel *et al.* (2024), demonstraram que o diagnóstico depende de alterações clássicas no líquido, como pleocitose linfocítica e aumento de proteínas, aliados a exames de imagem. Yang *et al.* (2020) reforçam que, embora técnicas moleculares como o GeneXpert MTB/RIF (ou TRM-TB), tenham alta especificidade, a sensibilidade permanece limitada em amostras

paucibacilares. Além disso, Maheswari *et al.* (2019) evidenciam que a confirmação definitiva da TBM ainda exige isolamento do bacilo no líquido, o que demanda grandes volumes de LCR e infraestrutura laboratorial adequada. Outros métodos, como a dosagem de adenosina desaminase (ADA) no LCR observados por Song *et al* (2020), apresentam alta especificidade e valor preditivo negativo, além de razoável sensibilidade (89%), mas ainda em estudo de validação e implementação^{12,13,10,14}.

Avanços recentes em biologia molecular oferecem alternativas mais rápidas e sensíveis. Mason *et al.* (2017) analisaram o perfil metabólico do líquido de crianças com suspeita de TBM e identificaram elevação significativa de aminoácidos, refletindo a neuroinflamação e reforçando o potencial de biomarcadores no diagnóstico precoce. A técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) mostrou capacidade de diferenciar TBM de outras condições neurológicas, destacando sua aplicabilidade clínica.¹⁵

Outras inovações, como o ensaio de sonda de linha (*Line Probe Assay - LPA*) e o sequenciamento do genoma completo (*Whole Genome Sequencing, WGS*) têm transformado as técnicas diagnósticas da TB. O LPA permite detectar resistência a múltiplos fármacos, enquanto o WGS possibilita uma análise abrangente e precisa do DNA do *Mtb*, útil para identificar mutações, linhagens, e apoiar a vigilância epidemiológica. Apesar do grande potencial, o elevado preço dessas tecnologias ainda limita sua adoção em larga escala, especialmente em países endêmicos como o Brasil.^{16,17,18} O *Magnetic Bead Flocculation Test* (MBFT) também surge como alternativa promissora, com desempenho superior aos métodos convencionais, rapidez (menos de uma hora) e baixo custo, características que o tornam particularmente útil em contextos de recursos limitados¹⁹.

No Brasil, os exames microbiológicos convencionais, como baciloscopia e cultura, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente em hospitais de referência e laboratórios centrais (LACEN). Contudo, barreiras estruturais e logísticas dificultam sua efetividade, pois muitas amostras precisam ser enviadas a centros especializados, atrasando os resultados. Embora o TRM-TB tenha sido incorporado ao SUS desde 2013 e represente um avanço importante, seu uso rotineiro no líquido ainda não é universal, restringindo-se a serviços de maior complexidade. Persistem desafios relacionados à demora nos resultados, desigualdade regional na infraestrutura e acesso restrito a tecnologias moleculares para diagnóstico extrapulmonar. Esse cenário evidencia a necessidade de estratégias que ampliem o acesso a métodos rápidos, sensíveis e padronizados, sobretudo em regiões endêmicas e em populações vulneráveis^{9,11}.

Considerações Finais

A TBM permanece um dos maiores desafios da TB extrapulmonar, em razão da elevada mortalidade e das dificuldades diagnósticas. Os métodos convencionais, embora amplamente utilizados, apresentam baixa sensibilidade e demora nos resultados, enquanto técnicas mais recentes, como o TRM-TB, ainda têm limitações em amostras paucibacilares. Nesse cenário, avanços como biomarcadores metabólicos do líquido, ensaios de sonda de linha, sequenciamento genômico (completo e direcionado) e o MBFT despontam como alternativas promissoras, seja pela precisão, rapidez, baixo custo e aplicabilidade em regiões de poucos recursos.

Contudo, mesmo com esses progressos, a implementação plena desses métodos no SUS ainda esbarra em barreiras estruturais e logísticas, o que mantém o diagnóstico eficaz da TBM como um desafio no contexto brasileiro.

Referências

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Cao WF, Leng EL, Liu SM, Zhou YL, Luo CQ, Xiang ZB, et al. Recent advances in microbiological and molecular biological detection techniques of tuberculous meningitis. *Front Microbiol*. 2023 Aug 28; 14:1202752. doi: 10.3389/fmicb.2023.1202752.
3. Yadav B, Sharma M, Singla N, Shree R, Goyal M, Modi T, et al. Molecular diagnosis of Tuberculous meningitis: sdaA-based multi-targeted LAMP and GeneXpert Ultra. *Tuberculosis (Edinb)*. 2023 May; 140:102339. doi: 10.1016/j.tube.2023.102339.
4. Bartolomeu-Gonçalves G, Marinho J, Fernandes B T, Almeida F, Correia G F, Madeira I, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases*. 2024;12(9):202–2. doi: 10.3390/doencas12090202
5. Vasiliu A, Saktiawati AMI, Duarte R, Lange C, Cirillo DM. Implementing molecular tuberculosis diagnostic methods in limited-resource and high-burden countries. *Breathe*. 2022;18(4). doi: 10.1183/20734735.0226-2022
6. Subbian S, Venketaraman V. Editorial: Advances in the management of tuberculosis meningitis. *Front Immunol*. 2024 Jun 12; 15:1433345. doi: 10.3389/fimmu.2024.1433345.
7. Rindi L. Rapid Molecular Diagnosis of Extra-Pulmonary Tuberculosis by Xpert/RIF Ultra. *Front Microbiol*. 2022 May 11; 13:817661. doi: 10.3389/fmicb.2022.817661.
8. Mukherjee S, Perveen S, Negi A, Sharma R. Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnosics. *Tuberculosis (Edinb)*. 2023 May; 140:102340. doi: 10.1016/j.tube.2023.102340.
9. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.
10. Maheswari EU, Bhoopathy RM, Bhanu K, Anandan H. Clinical spectrum of central nervous system tuberculosis and the efficacy of Revised National Tuberculosis Control Program in its management. *J Neurosci Rural Pract*. 2019 Jan-Mar;10(1):71–77. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_163_18.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2022.
12. Patel S, Jhala P, Sharma H. A Study of the Etiology, Clinical Profile, and Diagnosis of Various Types of Central Nervous System Infections in a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2024 Feb 15;16(2):e54250. doi: 10.7759/cureus.54250.
13. Yang Y, Qu XH, Zhang KN, Wu XM, Wang XR, Wen A, et al. A Diagnostic Formula for Discrimination of Tuberculous and Bacterial Meningitis Using Clinical and Laboratory Features. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jan 17; 9:448. doi: 10.3389/fcimb.2019.00448.
14. Song J, Kim SH, Jung YR, Choe J, Kang CI, Min JH. 10-Year Retrospective Review of the Etiologies for Meningitis With Elevated Adenosine Deaminase in Cerebrospinal Fluid: Etiologies Other Than TB. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 5; 12:858724. doi: 10.3389/fcimb.2022.858724.
15. Mason S, Reinecke CJ, Solomons R. Cerebrospinal Fluid Amino Acid Profiling of Pediatric Cases with Tuberculous Meningitis. *Front Neurosci*. 2017 Sep 26; 11:534. doi: 10.3389/fnins.2017.00534.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (Line Probe Assay - LPA) para Tuberculose [recurso eletrônico]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2023.
17. Beviere, M.; Reissier, S.; Penven, M.; Dejoies, L.; Guerin, F.; Cattoir, V.; Piau, C. The Role of Next-Generation Sequencing (NGS) in the Management of Tuberculosis: Practical Review for Implementation in Routine. *Pathogens* 2023; 12: 978. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens12080978>.
18. Vasiliu A, Saktiawati AMI, Duarte R, et al. Implementing molecular tuberculosis diagnostic methods in limited-resource and high-burden countries. *Breathe* 2022; 18: 220226. doi: 10.1183/20734735.0226-2022.
19. Sharma K, Sharma M, Modi M, Goyal M, Sharma A, Ray P. Magnetic bead flocculation test: Improving the diagnosis of tuberculous meningitis (TBM) in low-resource settings. *Molecular and Cellular Probes* 2020; 53:101595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2020.101595>

Autor de correspondência

Fernanda Rodrigues Avelar
Rua Gonçalves Ledo, 350, apto 301,
Maurício de Nassau, CEP: 55.012-
680.
Caruaru, Pernambuco, Brasil.
fernanda.avelar@ufpe.br