



Tuberculose perinatal: um diagnóstico a ser considerado

Perinatal tuberculosis: a diagnosis to be considered

Layla Luiza Silveira¹, Williane Coelho de Figueiredo Fernandes², Allyne Coelho Marques Monteiro¹, Livia Rocha do Valle¹, Amanda Rodrigues Soares³, Daniela Silveira Barbosa³, Deborah Marciano Rodrigues³, Isabel Mendes Lima³, Larisse Bragança Ribeiro Leal³, Luiza Horst Neto³, Pollyanna Rafaela de Sena Resende³

Palavras-chave:

Tuberculose,
Transmissão perinatal,
Sepse neonatal,
UTI Neonatal.

Resumo

Introdução: A Tuberculose (TB) Perinatal é uma doença rara, transmitida na gestação ou período pós-natal. Apresenta clínica semelhante à infecção congênita e sepse neonatal, dessa forma, permanece subestimada e subdiagnosticada. **Relato de caso:** Recém-nascido (RN), 34 semanas, nascido via vaginal, feminino, pré-natal sem intercorrências. Internado em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), requereu suporte ventilatório e antibioticoterapia para sepse neonatal presumida. Durante a evolução, iniciou-se terapia para suspeita de sepse fúngica, e, após 48h, RN exibiu quadro de otite média bilateral e otomastoidite. Nessa ocasião, a genitora foi internada e diagnosticada com tuberculose miliar. Destarte, RN foi submetido a tratamento para infecção latente TB com rifampicina e realizou-se exérese de linfonodos para teste rápido molecular (TRM-Ultra) e cultura. Devido ao TRM-Ultra positivo, substituiu-se esquema para tratamento de TB Perinatal presumida com rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Paciente evoluiu favoravelmente e posterior resultado de cultura evidenciou *Mycobacterium tuberculosis*. **Discussão:** A forma congênita da TB Perinatal é transmitida intraútero, por mães com TB grave e/ou genital, enquanto a pós-natal ocorre pelo contato do RN com indivíduo bacilífero após o nascimento. O diagnóstico, assim como a diferenciação entre as duas formas, é dificultado pelas manifestações clínicas inespecíficas. **Conclusão:** Este caso demonstra a importância de considerar a TB perinatal em casos de sintomatologia inespecífica não responsiva à antibioticoterapia convencional. Apesar da incerteza quanto ao momento da infecção, além de diagnóstico e tratamento tardios, a paciente obteve desfecho clínico satisfatório.

Keywords:

Tuberculosis,
Perinatal transmission,
Neonatal sepsis,
Neonatal ICU.

Abstract

Background: Perinatal Tuberculosis (TB) is a rare disease, transmitted during pregnancy or postnatal. Its clinical presentation is similar to congenital infections and neonatal sepsis, thus, remains underestimated and underdiagnosed. **Case presentation:** A 34 week female child, born vaginally, with no prenatal intercurrents. Was admitted in neonatal Intensive Care Unit (ICU) in need of ventilatory support and antibiotic therapy for presumed neonatal sepsis. During the case evolution, a treatment for suspected fungal sepsis was initiated, and after 48h, the newborn showed bilateral otitis media and otomastoiditis. Meanwhile, the newborns mother was hospitalized with miliary TB. Thereby, the newborn was treated for latent TB with Rifampicin, and a lymph node exeresis was made for tuberculosis quick testing (TRM-Ultra) and culture. Since the TRM-Ultra was positive, the treatment was switched to Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in order to treat presumed Perinatal TB. The newborn has evolved well and the culture demonstrated *Mycobacterium tuberculosis*. **Discussion:** The congenital form of Perinatal TB is transmitted intrauterus by mothers with severe and/or genital TB, while postnatal occurs due to newborns contact with bacilliferous individual after birth. The diagnosis, as the differentiation between the two forms, are hampered by non-specific clinical manifestations. **Conclusion:** This case demonstrates the importance of considering perinatal TB in unspecified symptomatology cases that are not responsive to conventional antibiotic therapy. Despite the uncertainty regarding the time of infection, besides late diagnosis and treatment, the patient obtained a satisfactory clinical outcome.

¹ Hospital Municipal de Governador Valadares, Residência Médica em Pediatria - Governador Valadares - Minas Gerais - Brasil.

² Hospital Municipal de Governador Valadares, Serviço de Medicina Pediátrica - Governador Valadares - Minas Gerais - Brasil.

³ Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares, Departamento de Medicina - Governador Valadares - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:

Larisse Bragança Ribeiro Leal.

Universidade Federal de Juiz de Fora. Campus Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora - MG, Brasil. CEP: 36036-900. E-mail: larisse98@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), mesmo sendo tratável e prevenível, permanece como um grave problema de saúde pública¹. Em 2015, houve cerca de 10,4 milhões de casos de TB no mundo, sendo que 3% destes foram registrados nas Américas — o Brasil foi responsável por 30% dessa taxa¹.

As sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium* podem causá-la, sendo a *Mycobacterium tuberculosis* a mais importante¹. O aumento dos casos pode estar aliado a fatores como desigualdade social, situação de pobreza, falta de estrutura dos serviços de saúde e crescente infecção pelo vírus HIV¹.

Apesar do incremento na incidência, a sua forma perinatal, que abrange a TB congênita e a pós-natal, permanece rara, mesmo em países endêmicos^{2,3}. Ela apresenta grande variedade de sinais e sintomas inespecíficos que podem mimetizar quadros de infecção congênita ou sepse bacteriana e passar despercebida^{4,5}.

Consequentemente, o atraso no diagnóstico e tratamento ocasiona rápida evolução para formas mais graves, como meningite e TB miliar⁵.

Destarte, o presente artigo visa a incluir a TB Perinatal no diagnóstico diferencial de sintomatologias inespecíficas neonatais, além de explicitar critérios clínicos e epidemiológicos que favorecem sua suspeição.

A raridade, a importância no reconhecimento precoce e a gravidade da TB Perinatal justificam a apresentação deste caso.

RELATO DE CASO

Recém-nascido (RN) pré-termo (34 semanas), sexo feminino, nascido de parto vaginal no serviço. Apresentou APGAR 9 e 10 (1º e 5º min, respectivamente), 1850 gramas, 42cm de comprimento. Logo após o nascimento, foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) por desconforto respiratório e prematuridade.

Genitora de 29 anos, G3P1A1, sorologias habituais negativas, histórico de transtorno depressivo e tabagista (10 cigarros/dia). Relatou etilismo durante o 1º trimestre da gestação, mas negou uso de drogas ilícitas e outras comorbidades. Refere acompanhamento pré-natal sem intercorrências.

À admissão em UTIN, RN necessitou de suporte ventilatório e se manteve inicialmente estável em oxigenoterapia por Hood. Prescrita antibioticoterapia (ampicilina e gentamicina) para sepse neonatal precoce presumida baseando em fatores de risco no histórico da RN: rotura prematura de membranas há 5 dias e febre intraparto. Não se constatou hepatoesplenomegalia, as hemoculturas e uroculturas foram negativas e a ultrassonografia (USG) transfontanela não apresentou alterações. Após 6 dias de tratamento, foi transferida ao berçário de cuidados intermediários, assintomática e sem suporte ventilatório, para ganho de peso.

Ao 18º dia de vida (DV), apresentou episódio de apneia e cianose, sendo readmitida na UTI neonatal. Necessitou de

assistência ventilatória não invasiva com Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e novo ciclo de antibioticoterapia (meropenem e vancomicina por 20 dias). Identificou-se, em radiografia de tórax, atelectasia extensa em pulmão direito, justificando a manutenção em CPAP. Manteve leve taquiperia, hemocultura e uroculturas novamente negativas, além de melhora clínica e radiológica consideráveis.

No 47º DV, houve piora do quadro respiratório associada à plaquetopenia e decidiu-se então iniciar terapia para sepse fúngica presumida. Ecodopplercardiograma e USG abdominal não demonstraram alterações e a hemocultura resultou negativa. Paralelamente, evoluiu com otorreia purulenta e linfonodomegalia cervical bilateral (direita: 3 cm; esquerda: 5 cm) ligeiramente aderida. Instituiu-se esquema terapêutico com ciprofloxacino tópico e clindamicina venosa por orientação do serviço de otorrinolaringologia. Após 7 dias de tratamento, houve regressão parcial da linfonodomegalia. Cultura de secreção auricular mostrou-se positiva para *Pseudomonas aeruginosa* e tomografia computadorizada (TC) de crânio exibiu sinais de otomastoidite com otite média bilateral.

Nessa ocasião, a genitora foi internada por TB miliar, vindo a óbito após 10 dias. Pai da paciente havia tratado TB pulmonar e apresentava baciloscopia negativa (três amostras), informação não relatada em nenhum momento até então. Destarte, RN foi submetida a tratamento de suposta infecção latente TB com rifampicina.

Realizou-se exérese de linfonodos aumentados de acordo com controle ultrassonográfico e solicitado Teste Rápido Molecular Ultra (TRM-Ultra) com *Mycobacterium tuberculosis* detectável. Como o TRM-Ultra mostrou positividade, iniciou-se tratamento para TB perinatal presumida com rifampicina, isoniazida e pirazinamida e desde então houve melhora progressiva do quadro clínico. Após a alta, foi encaminhada para acompanhamento em serviço de referência em TB. Paciente evoluiu assintomática e seu diagnóstico foi confirmado com a cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* dos linfonodos cervicais.

DISCUSSÃO

A TB perinatal é dividida em duas formas, conforme o momento de transmissão do bacilo. Quando essa ocorre intraútero ou durante o parto, denomina-se TB congênita e, se ocorre após o nascimento, temos a TB pós-natal⁶.

A TB congênita pode ser transmitida via hematogênica transplacentária, pela aspiração ou ingestão de líquido amniótico contaminado ou pelo contato direto com cérvix ou endométrio infectado durante o parto^{7,8}. Os critérios para seu diagnóstico, propostos por Beitzke e revisados por Cantwell (1994)⁹, incluem: presença de lesão tuberculosa confirmada na criança além de pelo menos um dos seguintes: (1) lesões que ocorrem na primeira semana de vida; (2) granulomas caseosos ou complexo primário no fígado; (3) infecção tuberculosa em placenta ou em genital materna; (4) investigação dos contatos

do RN para excluir transmissão pós-natal, inclusive profissionais da saúde do hospital^{7,9}.

Em contrapartida, a transmissão pós-natal pode acontecer através do contato intradomiciliar do RN com pessoas que têm TB pulmonar bacilífera ou pela ingestão de leite materno no caso da TB mamária².

Pela dificuldade em estabelecer o momento da infecção, o termo TB perinatal é preferível. Ademais, a diferenciação entre as duas formas não muda a conduta diagnóstica ou terapêutica, sendo o prognóstico semelhante⁸.

A apresentação clínica da TB perinatal geralmente se inicia nas duas primeiras semanas de vida⁶. As manifestações são frequentemente inespecíficas e se assemelham muito a um quadro de sepse bacteriana ou infecção congênita². Dentre elas, destacam-se: desconforto respiratório (70%), febre (50-100%), hepatoesplenomegalia (65-100%), linfadenopatia (38%), plaquetopenia (22%), irritabilidade, letargia, otorreia, vômitos, diarreia, baixo ganho pômulo-estatural, lesões cutâneas, dentre outras^{2,6,7}. Conseqüentemente, com frequência faz-se um diagnóstico tardio, o que torna a letalidade superior a 50%, mesmo com tratamento adequado⁵.

Outrossim, na TB congênita, em aproximadamente metade dos casos ocorre parto prematuro². Com exceção da hepatoesplenomegalia, diversas dessas manifestações inespecíficas foram observadas no RN deste caso.

Quanto aos padrões radiológicos encontrados na TB perinatal, observa-se frequentemente padrão miliar (38-50%), consolidações (76%), nódulos (43%), derrame pleural (9,5%) e cavitações^{6,7}. Curiosamente, neste caso, a paciente apresentou uma extensa atelectasia à direita, que poderia ter sido ocasionada por uma lesão tuberculosa endobrônquica.

A TB perinatal deve ser suspeitada naquele RN com manifestações clínicas inespecíficas e pobre resposta à antibioticoterapia convencional direcionada para sepse neonatal, especialmente ao excluir a possibilidade de infecção fúngica^{6,10}. A hipótese se reforça ainda caso a genitora tenha apresentado TB grave durante a gravidez ou se, depois do parto, o RN tenha tido contato com indivíduos bacilíferos². No nosso caso, a genitora não tinha diagnóstico prévio e a informação do tratamento do pai para TB não havia sido relatada anteriormente.

No que tange ao diagnóstico dessa doença, a tríade de culturas negativas, determinadas anormalidades na radiografia de tórax (não visualizadas no caso descrito) e pobre resposta à antibioticoterapia usual é bastante sugestiva de TB perinatal⁵. Assim que suspeitada, a investigação diagnóstica deve ser iniciada considerando o quadro clínico, os achados radiográficos e pesquisa do bacilo através dos espécimes possíveis como aspirado brônquico/gástrico, lavado bronco-alveolar, liquor ou gânglios. A cultura do aspirado gástrico é o melhor método para estabelecer o diagnóstico definitivo, com alto rendimento em RN⁶.

O TRM-Ultra também é utilizado no diagnóstico da forma pulmonar de TB perinatal com uma sensibilidade de 46% e especificidade de 98% em amostras de aspirado nasofaríngeo;

e de 74,3% e 96,9%, respectivamente, em escarro induzido¹¹. Já o TRM-TB, quando usado para diagnóstico da forma extrapulmonar por meio de aspirados e biópsias de linfonodos, o Xpert, a sensibilidade e especificidade aproximam-se de 80 e 94%, respectivamente. Para esses resultados, utilizou-se a cultura como padrão-ouro¹².

O caso apresentado não preenche os critérios diagnósticos propostos por Cantwell et al. (1994)⁹, visto que o RN não apresentou lesão tuberculosa na primeira semana de vida e não foi possível a avaliação da placenta porquanto a morbidade em questão não foi levantada durante o acompanhamento da gestante. A exclusão de infecção pós-natal não pôde ser afirmada, tendo em vista que a progenitora obteve contato com a paciente antes de seu óbito. Entretanto, a clínica e a cultura do linfonodo cervical acometido, positivo para *Mycobacterium tuberculosis* — padrão-ouro —, confirmam TB perinatal e reforçam o desafio em diagnosticar TB no binômio mãe-RN.

Devido à elevada letalidade da TB perinatal é necessária uma maior conscientização dos profissionais para essa suspeita, ainda que a sintomatologia seja inespecífica⁷, sendo primordial a realização de triagem minuciosa para TB ao longo da gravidez¹³.

CONCLUSÃO

A TB perinatal é uma infecção rara e grave, que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de neonatos com sepse neonatal não responsiva à antibioticoterapia convencional, especialmente se aliada a alterações radiográficas e culturas negativas. A suspeita é reforçada caso haja uma forte correlação epidemiológica, principalmente em países com altas taxas de infecção pelo *M. tuberculosis*, como o Brasil. O diagnóstico e tratamento oportunos dessa condição são essenciais para reduzir a mortalidade da TB perinatal, assim como o acompanhamento pré-natal metucioso e tratamento da TB materna.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019 [citado 8 Out 2020]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.
2. Manuseio do recém-nascido filho de mãe com tuberculose. Sistema de gestão da qualidade. [Internet]. Ceará: Universidade Federal do Ceará, Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Hospitais Universitários Federais; [atualizado em 22 Jan 2019; citado 8 Out 2020]. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/1108363/PRO.MED-NEO.059+-MANUSEIO+DO+REC%3%89MNASCIDO+FILHO+DE+M%3%83E+COM+TUBERCULOSE.pdf/31d87d28-1952-4219-9167-3ae6f4824f30>.
3. Baquero-Artigao F, Peña MJM, Del Rosal Rabes T, Julián AN, Mellgren AG, De la Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc). [Internet]. 2015 [acceso en AÑO Mês Dia];83(4):285. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-guia-sociedad-espanola-infectologia-pediatria-articulo-S1695403315000429>.

4. Teresini BL. Tuberculose perinatal (TB). Manual MDS - Versão para Profissionais de Saúde. [Internet]. Kenilworth: Merck Sharp & Dohme Corp. 2018 Jul [citado 8 Out 2020]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/infec%C3%A7%C3%B5es-em-rec%C3%A9m-nascidos/tuberculose-perinatal-tb>.
5. Klimko A, Brandt A, Brustan M. A Case of miliary perinatal tuberculosis in a preterm newborn infant presenting as peritonitis. *Cureus*. [Internet]. 2020 May [cited 8 Oct 2020];12(5):[8036]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528772/>.
6. Ferreras-Antolín L, Caro-Aguilera P, Pérez-Ruíz E, Moreno-Pérez D, Pérez-Frías FJ. Perinatal tuberculosis: is it a forgotten disease? *Pediatr Infect Dis J*. [Internet]. 2018 Mar [cited 8 Oct 2020];37(3):81-3. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2018/03000/Perinatal_Tuberculosis__Is_It_a_Forgotten_Disease_.25.aspx.
7. Yeh JJ, Lin SC, Lin WC. Congenital tuberculosis in a neonate: a case report and literature review. *Front Pediatr*. [Internet]. 2019 Jun [cited 8 Oct 2020];7(225):1-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294005/>.
8. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Hum Dev* [Internet]. 2008 Dec [cited 8 Oct 2020];84(12):795-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378208001643?via%3Dihub>.
9. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med*. [Internet]. 1994 Apr [cited 8 Oct 2020];330(15):1051-4. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199404143301505?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed.
10. Li C, Liu L, Tao Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Jun [citado em 08 out 2020]; 14(1): [131]. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1101-x>.
11. Zar HJ, Workman LJ, Prins M, Bateman LJ, Mbhele SP, Whitman CB, et al. Tuberculosis Diagnosis in Children Using Xpert Ultra on Different Respiratory Specimens. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dez [citado em 08 out 2020]; 200(12): [1531-8]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381861/>.
12. Seo YS, Kang JM, Kim DS, Ahn JG. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan [citado em 08 out 2020]; 20(14): [1-10]. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4745-1>.
13. Torbey AFM, Tsuge CHB, Siebra BA, Oliveira UAG, Fonte AS, Barros LC, et al. Tuberculose perinatal: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Resid Pediatr* [Internet]. 2013. [citado em 08 out 2020]; 3(1): [21-4]. Disponível em: <http://www.residenciapediatrica.com.br/detalhes/66/tuberculose%20perinatal-%20relato%20de%20caso%20e%20revisao%20da%20literatura>.