

Tuberculose perinatal como diagnóstico diferencial em recém-nascido com desconforto respiratório precoce: relato de caso

/

Perinatal tuberculosis as a differential diagnosis in a newborn with early respiratory distress: a case report

DOI:10.34117/bjdv8n5-407

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

João Victor Bezerra Ramos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Campus I - Lot. Cidade Universitária, João Pessoa - PB, CEP: 58051-900

E-mail: joaovictor0072@hotmail.com

Dandara Bandeira de Oliveira Martins Machado

Residência Médica em Neonatologia

Instituição: Instituto Cândida Vargas

Endereço: Av. Coremas, 865 - Jaguaribe, João Pessoa - PB, CEP: 58015-087

E-mail: dandarabandeira@hotmail.com

Cláudio Teixeira Régis

Mestre em Modelos de Decisão e Saúde pela Universidade Federal da Paraíba

Instituição: Hospital Infantil Arlinda Marques

Endereço: R. Alberto de Brito, s/n - Jaguaribe, João Pessoa - PB, CEP: 58015-320

E-mail: claudiotregis@gmail.com

Juliana Sousa Soares de Araújo

Doutora em Biologia Aplicada à Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Campus I - Lot. Cidade Universitária, João Pessoa - PB, CEP: 58051-900

E-mail: jusousasoares.araujo@gmail.com

RESUMO

A tuberculose perinatal é uma forma rara de tuberculose, cuja infecção pode ocorrer a partir da mãe infectada, seja ainda na gestação, durante o trabalho de parto ou no período neonatal. O diagnóstico nessas condições é difícil e deve ser feito obedecendo alguns critérios previamente estabelecidos. Quando diagnosticada tardiamente, há consequente atraso no tratamento, o que leva à alta mortalidade. Objetiva-se relatar um caso de recém-nascido a termo com suspeita de tuberculose perinatal causada por história materna prévia de tuberculose resistente, e ressaltar a importância de considerar essa doença como diagnóstico diferencial. Devido às manifestações clínicas serem inespecíficas e facilmente confundidas com outras doenças, ao levantar a hipótese diagnóstica, é importante que o tratamento seja iniciado o mais precocemente possível. A tuberculose perinatal deve ser pensada nos casos de história materna de tuberculose durante a gravidez

com lactente que tenha dificuldade respiratória. O presente caso demonstra a necessidade de se considerar esse diagnóstico, caso os dados da história materna e avaliação do recém-nascido sejam compatíveis com a suspeita, além de o Brasil estar entre os países com alto índice epidemiológico para essa doença. Assim, mostra-se a importância do diagnóstico na mãe sintomática, para a redução da morbimortalidade perinatal.

Palavra-chave: tuberculose congênita, tuberculose perinatal, recém-nascido, síndrome do desconforto respiratório

ABSTRACT

Perinatal tuberculosis is a rare form of tuberculosis, whose infection may occur from the infected mother, either during pregnancy, during labor or in the neonatal period. Diagnosis under these conditions is difficult and must be made according to previously established criteria. When diagnosed late, there is a consequent delay in treatment, which leads to high mortality. The objective of this paper is to report a case of a newborn term infant with suspected perinatal tuberculosis caused by a previous maternal history of resistant tuberculosis, and to highlight the importance of considering this disease as a differential diagnosis. Because clinical manifestations are nonspecific and easily confused with other diseases, when raising the diagnostic hypothesis, it is important that treatment be initiated as early as possible. Perinatal tuberculosis should be considered in cases of maternal history of tuberculosis during pregnancy with an infant who has respiratory distress. The present case demonstrates the importance of considering this diagnosis if the data of maternal history and evaluation of the newborn are compatible with the suspicion, besides Brazil being among the countries with high epidemiological index for this disease. Thus, the importance of diagnosis in symptomatic mothers is shown, in order to reduce perinatal morbidity and mortality.

Keywords: congenital tuberculosis, perinatal tuberculosis, newborn, respiratory distress syndrome

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo um grande problema de saúde pública, com até um quarto da população mundial infectada com a *Mycobacterium tuberculosis*¹; apesar disso, entre 2000 e 2016 a taxa de mortalidade por essa afecção diminuiu 37% em todo o mundo². Assim, apesar da sua alta infectividade, apenas 5 a 10% dessas pessoas irá desenvolver a doença¹. Além disso, a tuberculose multirresistente (TB-MDR), ou seja, resistente às duas drogas anti-tuberculose mais potentes: isoniazida e rifampicina, pode ter fácil diagnóstico através dos testes rápidos, ou ainda por meio de cultura ou sequenciamento genético¹.

No Brasil, em 2017, 1.119 casos foram confirmados de TB-MDR e de tuberculose resistente à rifampicina, mas menos de 70% iniciaram o tratamento³. O tratamento dessa forma é diferente, uma vez que a isoniazida e a rifampicina são drogas de primeira linha, assim, o tratamento irá contar com outros 5 medicamentos diferentes: estreptomicina,

etambutol, levofloxacina, pirazinamida e terizidona em 3 esquemas diferentes com duração de 18 a 24 meses⁴.

Além disso, a TB congênita é rara, com cerca de 350 casos relatados na literatura mundial⁵ e a sua forma perinatal ainda mais rara, com poucos casos registrados no Brasil e outros países endêmicos para essa doença, sendo difícil determinar sua incidência^{5,6}. No Brasil, há dois casos relatados da forma congênita e duas da forma perinatal⁵.

A TB congênita pode ocorrer através da contaminação fetal a partir da mãe infectada, tanto no período intrauterino, quanto durante o trabalho de parto⁷. A transmissão vertical da TB congênita pode ser definida como transmissão transplacentária através da via hematogênica pelas veias umbilicais para o fígado fetal, ou através da aspiração ou deglutição do líquido amniótico infectado no útero ou intraparto⁸. A primeira ocasião se dá pela formação de um complexo hepático primário com possibilidade de disseminação em outros órgãos, enquanto o segundo pode levar a doenças pulmonares ou gastrointestinais⁹. Embora os dados sejam limitados, a prevalência de TB congênita transmitida verticalmente de mães infectadas para seus bebês pode chegar a 16%².

O termo mais comum adoto é TB perinatal, por ser difícil saber o exato momento que se deu a infecção, já que ela pode ocorrer no útero, ao nascimento ou no período neonatal, uma vez que os recém-nascidos são extremamente vulneráveis à TB⁵. O diagnóstico neonatal é complicado, uma vez que a imaturidade do recém-nascido torna os testes, como a prova tuberculínica e o ensaio de liberação do interferon-gama, pouco sensíveis e específicos^{2,6}; apesar disso, no Brasil, o Ministério da Saúde, independentemente do tempo decorrido desde a vacinação do bacilo de Calmette & Guérin (BCG), atualmente adota o ponto de corte de cinco milímetros para resultado do teste tuberculínico¹⁰.

É comum a adoção do termo TB perinatal por ser difícil saber o exato momento em que se deu a infecção,

Assim, em neonatos, o diagnóstico é desafiador devido às manifestações clínicas serem inespecíficas e sobreposição clínica com doenças neonatais comuns, além dos exames complementares terem uma baixa sensibilidade¹¹. Dessa forma, atrasos no diagnóstico têm sido associados a tratamento retardado e, conseqüentemente, alta mortalidade neonatal de até 60%, quando comparada aos casos em que foi realizada uma terapia antimicrobiana adequada⁵.

Ademais, o Brasil ocupa a 19ª posição mundial no que tange à coinfeção da TB com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)¹². A taxa de coinfeção TB-HIV foi de

9,5% em 2017 e cerca de 1 milhão de novos casos por TB em crianças com 210 mil óbitos pela doença nessa população em 2015^{10,12}. A importância de detectar o HIV na mãe e na criança se dá, além das medidas de proteção, de diagnóstico precoce e tratamento oportuno, pelo fato da vacina ser contraindicada nas crianças infectadas pelo HIV.

Objetiva-se, então, relatar um caso de recém-nascido a termo com suspeita de tuberculose congênita causada por história materna prévia de tuberculose resistente, e ressaltar a importância de se pensar nessa doença como diagnóstico diferencial em um país endêmico para TB.

2 RELATO DE CASO

História materna de cinco gestações, sendo três abortos e apenas dois partos, sem realização de pré-natal na gestação atual. Mãe com histórico de tuberculose ativa, multirresistente, bacilífera, sem terapêutica adequada, além de uso de drogas ilícitas. A mãe foi internada por insuficiência respiratória, com 32 semanas de gestação, e nesse momento foi diagnosticada com TB, passando a ser tratada no hospital de referência para doenças infectocontagiosas. Após 15 dias, entrou em trabalho de parto, com 34 semanas e 5 dias pelo exame de ultrassonografia (USG). Bolsa íntegra, teste rápido realizado na maternidade para o HIV negativo, mas reagente para sífilis.

Recém-nascido (RN) a termo (capurro somático de 39 semanas), sexo feminino, peso de 2.015 gramas, sendo classificado como baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional (PIG). Parto vaginal, líquido amniótico meconial espesso, placenta normal a olho nu e o índice de Apgar foi 7 de 9. Durante a assistência ainda na sala de parto, foi realizada a aspiração das vias aéreas superiores, que detectou a presença de fluido meconial abundante; assim, foi realizada a lavagem nasal e gástrica com retorno de secreção meconial abundante. Na primeira hora de vida, não houve contato com a mãe e evoluiu com desconforto respiratório leve, sendo encaminhado para a Unidade de Cuidados Intermediários Neonatais (UCIN).

Na UCIN, o RN foi avaliado após a primeira hora de vida e ainda apresentava o desconforto respiratório (DR) com saturação de oxigênio em torno de 88% em ar ambiente. A hipótese diagnóstica a partir do DR foi de Síndrome da Aspiração Meconial, além de ser levantada a probabilidade de risco para sífilis congênita, risco de distúrbio metabólico e risco de TB perinatal. Manteve-se em ventilação com pressão positiva (CPAP) e foi iniciado esquema antimicrobiano com penicilina cristalina associado a gentamicina, pelo risco de sepse precoce com foco pulmonar e sífilis congênita. Nas

primeiras 12 horas de vida, foi realizado teste não treponêmico para sífilis, com resultado não reagente.

No segundo dia de vida, evoluiu com piora do DR e um episódio de equivalente convulsivo, sendo transferido para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Nesse mesmo dia, foi realizado um cateterismo venoso umbilical (permanência total de cinco dias) e mantido em ventilação mecânica invasiva por meio de intubação orotraqueal. Radiografia do tórax evidenciou infiltrado intersticial grosseiro nos campos pulmonares, com áreas de permeio de ventilação (figura 1).

Figura 1 - Radiografia do tórax



Diante da gravidade do quadro e suspeita clínica, foi iniciado o esquema de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP), associado a prednisolona, tratamento para TB perinatal de forma precoce. Ainda no segundo dia de vida foi realizado um lavado bronco-alveolar para a realização do teste rápido molecular para tuberculose, com resultado não detectável.

No quinto dia de vida foi realizada coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR), com resultado evidenciando leucócitos (1mm^3), sendo 99% mononucleares e 1% leucócitos polimórficos, além de hemácias (0%), glicose (31 mg/dl), proteínas (85 mg/dl); e não reagente para sífilis. Nesse mesmo dia foi feita a glicemia sérica (107 mg/dl). O tratamento preconizado anteriormente foi mantido. No sexto dia de vida foram realizadas um exame de USG transfontanelar sem alterações, e uma USG abdominal, revelando um cisto hepático simples em lobo esquerdo e um pequeno nódulo hepático ecogênico,

circunscrito de cerca de 0,7x0,7cm. Os principais exames laboratoriais estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1 - Principais exames laboratoriais

	2º dia de vida	4º dia de vida	11º dia de vida
Hemácias	4,55	3,84	4,12
Hemoglobina	18,0	15,2	15,5
Hematócrito	55,6	45,0	47,3
Leucócitos	10.500	10.500	9.735
Bastões	6	-	1
Plaquetas	11.000	103.000	226.000
PCR	12	24	6
RDW	02	01	01
Sódio	-	124	134
Potássio	-	3,2	4,6
Cálcio	-	12,0	10,1
Magnésio	-	2,22	2,66
Bilirrubinas totais	1,57	-	0,97
Bilirrubina direta	0,34	-	0,63
Bilirrubina indireta	1,65	-	0,35
Ureia	22	17	12
Creatinina	1,4	0,6	0,7
TGO	182	-	25
TGP	37	-	3
CPK	33	-	-
CKMB	48	-	-
Fosfatase Alcalina	1332	-	-
Gama-GT	-	-	49,6

RN seguiu com melhora clínica gradual, sendo realizado o desmame da ventilação mecânica e finalizado a terapêutica antimicrobiana em dez dias. Com 12 dias de vida, realizou baciloscopia através da amostra do lavado gástrico com resultado negativo. Foi mantido o esquema RIP associado com estreptomicina, além da prednisolona, pelo risco de tuberculose do sistema nervoso central.

Depois disso, a cultura do LCR também foi negativa, sendo suspensa a prednisolona após 15 dias de tratamento, e a criança recebeu alta hospitalar com o esquema RIP associado a estreptomicina, sendo suspenso com 20 dias de tratamento no total, após parecer do pneumologista, que propôs a continuação do tratamento apenas com isoniazida por três meses e acompanhamento ambulatorial sistemático. No acompanhamento ambulatorial foi realizada nova USG de abdome, com persistência de um pequeno trombo em lobo direito do fígado e ausência de coleção ou nódulo em lobo esquerdo. O RN foi encaminhado para vacinação BCG após o tratamento com isoniazida.

3 DISCUSSÃO

A TB congênita é uma infecção grave e, sem tratamento oportuno, o prognóstico é ruim, uma vez que houve melhora da mortalidade entre os anos de 1994 e 2009, provavelmente devido ao diagnóstico precoce e tratamento eficaz¹³. Entretanto o diagnóstico de TB perinatal é difícil, já que suas manifestações clínicas são inespecíficas e facilmente confundidas com sepse e pneumonia⁸. O diagnóstico diferencial de sepse deve ser considerado em um RN com uma ou mais características: pneumonia que não responde ao tratamento convencional (principalmente em áreas endêmicas como o Brasil); linfocitose sem cultura positiva para patógenos; mãe com TB e RN com sintomas inespecíficos como febre, irritabilidade e baixo ganho ponderal⁵.

Além disso os exames disponíveis apresentam baixa sensibilidade e especificidade em RN, como o teste tuberculínico e o ensaio de liberação do interferon-gama, sendo universalmente negativos nessa faixa etária; assim, muitas vezes, a história materna, o diagnóstico materno após o parto e/ou sintomas clínicos são as únicas ferramentas para o diagnóstico de TB perinatal, sendo os critérios clínicos o padrão ouro para diagnóstico², apoiados na história de exposição a um caso de TB e na radiografia de tórax¹⁴.

Os critérios padronizados para distinguir TB congênita de tuberculose adquirida após o nascimento foram estabelecidos em 1935 e revisados em 1994¹³. De acordo com esses autores, o bebê deve ter lesões tuberculosas comprovadas e pelo menos um dos seguintes: (i) lesões na primeira semana de vida; (ii) um complexo hepático primário ou granulomas hepáticos de revestimento; (iii) infecção tuberculosa da placenta ou do órgão genital materno; (iv) exclusão da possibilidade de transmissão pós-natal por investigação minuciosa dos contatos.

A TB perinatal deve ser considerada precocemente em lactentes com dificuldade respiratória e com história positiva de tuberculose materna durante a gravidez², como destacado na história. No caso em questão, foi excluída a possibilidade de transmissão pós-natal, pois o bebê não teve contato materno após o parto, o que apoia a hipótese de transmissão vertical. Além disso, o achado nodular em topografia hepática corrobora com a ideia da disseminação hematogênica que resulta na formação de um ou mais complexos primários no fígado⁷.

Associado a isso, demonstrou-se que a tuberculose ativa está associada ao baixo peso ao nascer¹⁵, como ocorreu no nosso caso. Apesar da cultura negativa para

tuberculose em nosso paciente, esse diagnóstico não pode ser descartado já que há dificuldade em obter amostras do neonato, além de uma carga relativamente baixa de bacilos, sendo a maioria dos casos de tuberculose pediátrica não confirmada bacteriologicamente⁹. O aumento da PCR é comum em bebês com TB perinatal e outro critério digno de consideração incluem alta contagem de linfócitos no LCR^{2,9}.

Dessa forma, como a radiografia também pode estar normal ou ter achados inespecíficos nos casos de TB perinatal, como infiltrado reticulonodular bilateral e múltiplos nódulos bilaterais⁵, no caso em questão foi encontrado infiltrado intersticial. O presente relato destaca a importância das características clínicas para o alto risco de TB perinatal: história materna da tuberculose, lesão nodular circunscrita no fígado, sintomas respiratórios, associação com baixo peso e linfocitose no LCR. Diante disso e também pela alta mortalidade da TB perinatal, pelo fato dos testes bacteriológicos serem negativos e do tratamento antituberculose ser bem tolerado pelos bebês, o tratamento empírico deve ser considerado em casos suspeitos de TBC¹⁵.

A decisão do início do tratamento da TB e quando ele deve ser feito pode ser realizada antes que todos os dados estejam disponíveis para saber se é um caso confirmado ou não, já que essa classificação não se destina a informar a decisão de iniciar o tratamento; dessa forma, uma criança pode iniciar o tratamento e posteriormente ser classificada como TB não confirmada¹⁴.

Na infecção latente pela TB é indicada a monoterapia com rifampicina ou isoniazida; já para TB ativa, indica-se a combinação dessas duas drogas associadas à pirazinamida (esquema RIP) em menores de 10 anos¹⁰. Considerando que a TB perinatal é incomum, não há ensaios terapêuticos que determinem o tipo e a duração do tratamento, mas aceita-se um tratamento de 6 a 12 meses, podendo estender por 18 a 24 se observada resistência⁶. Não é rotineiramente indicada a corticoterapia, mas é recomendada em casos de TB miliar, envolvimento pleural, pericárdico ou endobrônquico, ou de sistema nervoso central⁶.

Com relação à amamentação, não há casos relatados de transmissão de TB pelo leite materno, portanto, ela só deve ser contraindicada nos casos de mães com lesão ativa no seio⁶.

4 CONCLUSÃO

A TB perinatal é uma doença rara, com mortalidade geral de bebês podendo chegar a 100% se não for diagnosticada, 40% a 50% se diagnosticada tardiamente e 20% se diagnosticada precocemente e tratada adequadamente². Observa-se a necessidade da

triagem das gestantes e do seu diagnóstico, principalmente nas mulheres sintomáticas, especialmente no Brasil, objetivando o tratamento ainda durante a gravidez. O diagnóstico oportuno é importante para redução da incidência de doença grave na criança e da morbimortalidade perinatal⁵, e por mudar as orientações vacinais, uma vez que o RN exposto à TB pulmonar bacilífera, não deve ser aplicada a BCG e deve-se iniciar isoniazida por três meses e só então fazer o teste tuberculínico, que se negativo deve suspender o tratamento e aplicar a BCG. Caso positivo, deve-se manter o tratamento por seis meses e não é necessária a vacinação após o término do tratamento¹⁰.

Ainda existe uma clara necessidade de atualização dos critérios clínicos para TB congênita, bem como estudos para estabelecer testes de diagnósticos com melhores sensibilidade e especificidades para RN. Mas, apesar de rara, esse diagnóstico deve ser pensado em nosso contexto e no de países com alta prevalência da TB. O desenvolvimento desses estudos para refinar as avaliações diagnósticas de TB na população pediátrica ainda é um desafio¹⁴.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. World Health Organization; 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>>.
2. Newberry DM, Robertson Bell T. Congenital tuberculosis: A new concern in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(5):341–9.
3. Ballesteros JG, Garcia JM, Bollela VR, Ruffino-Netto A, Dalcolmo MM, Moncaio AC *et al*. Manejo da tuberculose multirresistente: elementos centrais das recomendações brasileiras. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46(2):1-9.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf>
5. Torbey AFM, Tsuge CHB, Siebra BA, Oliveira ÚAG, Fonte AS, Barros LC *et al*. Tuberculose perinatal: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Resid Pediatr*. 2013;3(1):21-24.
6. Ferreras-Antolin L, Caro-Aguilera P, Perez-Ruiz E, Moreno-Perez D, Pérez-Frías FJ. Perinatal tuberculosis: is it a forgotten disease?. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018;37(3):81-3.
7. Li C, Liu L, Tao Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: A systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):131.
8. Zhang X, Zhuxiao R, Xu F, Zhang Q, Yang H, Chen L *et al*. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization: suggestion for tuberculosis tests in infertile women in developing countries. *J Int Med Res*. 2018;46(12):5316–21.
9. Fang X, Mai R, Guo J, Lin N. A pre-term infant of 32 weeks gestation with congenital tuberculosis treated successfully with antituberculosis chemotherapy. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):220–2.
10. Garest CZ, Campos IA, Mello SR, Barbosa AP, Araújo PA, Sias SA *et al*. A Tuberculose pulmonar, em lactente jovem, diagnosticada pela avaliação de contato - Relato de caso. *Resid Pediatr*. 2021;11(1):1-3.
11. Lhadon T, Jullien S. Congenital Multidrug-resistant Tuberculosis in a Neonate: A Case Report. *J Trop Pediatr*. 2019;65(2):188–91.
12. Jardim VM, Alves JD, Eduardo ED, da Silva RD, Altoé R. Tuberculose pulmonar confirmada em lactente: relato de caso. *Resid Pediatr*. 2021;11(2):1-4.
13. Chang CW, Wu PW, Yeh CH, Wong KS, Wang CJ, Chang CC. Congenital

tuberculosis: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):216–9.

14. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK *et al*. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(suppl 3):179-87.

15. Macias CP, Monedero-Recuero I. TB or not TB? Challenges in diagnosing and treating maternal and neonatal tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(3):280–2.