

Tuberculoza pulmonară în sarcină

Pulmonary tuberculosis in pregnancy

Ariadna
Petronela
Fildan¹,
Elvira Brătilă²,
Doina
Tofolean¹,
Elena Dantes¹,
Simona
Vlădăreanu³

1. Facultatea de Medicină,
Universitatea „Ovidius”,
Constanța

2. Universitatea
de Medicină și Farmacie
„Carol Davila”, București

3. Spitalul Clinic „Elias”,
București,
UMF „Carol Davila”
București

Correspondență:
Dr. Elvira Brătilă
e-mail: elvirabarbuta@gmail.com

Abstract

Tuberculosis (TB) remains an important cause of mortality and morbidity in pregnancy worldwide, being directly related to HIV epidemic. Immunological changes during pregnancy increase the risk of the latent TB infection reactivation or the potential of a new TB infection. Diagnosis of tuberculosis in pregnancy may be challenging, mainly because of the often nonspecific nature of the early symptoms of the disease, which may be attributed to pregnancy itself. TB treatment in pregnancy poses several problems, such as contraindications to anti-TB treatment, and their potential risks because of possible toxicity, changes in tolerability, pharmacokinetics of drugs, side effects, and the pill burden. There are no guidelines regarding the management of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis in pregnancy, the available data being provided only by case reports, and the second-line TB drugs, used for treating this form of TB, are known to be associated with obstetric, fetal, and infant complications. Improved diagnosis and treatment of TB in pregnant women are important interventions for both maternal and child health. Successful control of TB in pregnancy in high-prevalence areas demands a range of interventions, including BCG vaccination, active and latent TB screening in pregnant women, primary prevention of HIV-infected pregnant women, treatment of active and latent TB and public enlightenment.

Keywords: pulmonary tuberculosis, pregnancy, anti-tuberculosis treatment

Rezumat

Tuberculoza (TB) rămâne, la nivel global, o cauză importantă de mortalitate și morbiditate în sarcină, fiind în directă legătură cu endemia infecției cu HIV. Schimbările imunologice survenite în timpul sarcinii cresc riscul reactivării unei infecții tuberculoase latente sau posibilitatea apariției unei noi. Diagnosticul tuberculozei în sarcină poate constitui o provocare, în special din cauza simptomatologiei nespecifice din debutul bolii, simptome care pot fi atribuite modificărilor prezente în mod obișnuit în sarcină. Tratamentul TB în sarcină ridică câteva probleme, precum contraindicațiile medicamentelor anti-TB și potențialele riscuri legate de toxicitate, schimbările în tolerabilitate, farmacocinetică, efecte secundare și accesul la terapie. Pentru TB multidrog-rezistentă (TB-MDR) nu există recomandări speciale în ghiduri, datele din literatură constând doar în serii de cazuri raportate, iar medicamentele de linia a doua utilizate în tratamentul acestor forme de TB sunt asociate cu posibile complicații obstetricale, fetale și la nou-născut. Îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament al TB în sarcină reprezintă intervenții importante atât pentru mamă, cât și pentru copil. Pentru asigurarea succesului în controlul TB în sarcină sunt necesare o serie de intervenții, incluzând vaccinarea BCG, screeningul pentru depistarea și tratamentul TB active și latente, prevenția primară la femeile HIV-pozitive și educația medicală în populația generală.

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, sarcină, tratament antituberculos

Introducere

Tuberculoza pulmonară (TB) rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, fiind o boală infecțioasă, cu evoluție cronică, curabilă dacă este rapid diagnosticată și corect tratată, dar care se însoțește de un grad înalt de mortalitate și morbiditate în lipsa tratamentului.

Aproximativ o treime din populația globului este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*, ceea ce corespunde unui număr de 900 de milioane de femei care au infecție tuberculoasă latentă⁽¹⁾, femeile gravide având un risc mai mare de progresie a infecției către TB activă comparativ cu bărbații. Încă de la primele publicații medicale care au abordat asocierea TB cu sarcina, s-au evidențiat câteva aspecte care au rămas valabile și în prezent: 1. TB și sarcina sunt două condiții care se influențează reciproc negativ, iar asocierea lor se însoțește de un prognostic prost; 2. efectele TB asupra sarcinii sunt variabile și foarte greu

de apreciat, mai ales într-o sarcină la debut, iar deciziile terapeutice se iau în funcție de fiecare caz în parte; 3. global, ar trebui să existe prevederi speciale pentru femeile gravide care sunt diagnosticate cu TB activă⁽²⁾. În majoritatea țărilor cu incidență mare a TB, recomandările în ceea ce privește screeningul și diagnosticul TB la femeia gravidă sunt aceleași cu cele utilizate pentru depistarea TB la populația generală, acest lucru având drept consecință numărul mare de cazuri nediagnosticate și netratate.

Pe lângă acest aspect, la nivel global, există încă două mari probleme apărute în ultimele trei decade: endemia infecției HIV-SIDA, pacienții HIV-pozitivi având un risc de 20-37 de ori mai mare de a dezvolta TB comparativ cu cei fără coinfecție HIV prezentă, și răspândirea TB multidrog-rezistente (TB-MDR). Doar 44% dintre țări au ghiduri aliniate Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în ceea ce privește tratamentul antiretroviral (ARV) în

sarcină⁽³⁾, fiind și mai puține cele în care să existe și să se respecte o strategie pentru diagnosticul și tratamentul TB în sarcină. Tratamentul TB la pacientele gravide HIV-pozitive ridică probleme majore privind toxicitatea însumată a celor două terapii, efectele secundare, accesibilitatea la tratament, tolerabilitatea variabilă și farmacocinetica diferită. Rifampicina, un medicament major de linia I utilizat în tratamentul TB, interferează cu metabolismul tuturor medicamentelor ARV folosite în sarcină. Există o lipsă majoră a datelor care să clarifice aceste aspecte și influența lor în evoluția tratamentului TB și al infecției cu HIV în timpul sarcinii. Mai mult, creșterea incidenței TB-MDR la nivel global a ridicat o altă problemă majoră în managementul acestor cazuri la femeia gravidă, întrucât această formă de TB se însoțește de o mortalitate înaltă, iar medicamentele de linia a II-a utilizate în tratamentul TB-MDR sunt contraindicate în sarcină.

Prevalența tuberculozei în sarcină

Tuberculoza este o cauză non-obstetricală majoră de deces la femeia gravidă, netratată putând atinge o mortalitate de până la 40%⁽⁴⁾, iar în cazurile HIV-pozitive, de aproape 300%⁽⁵⁾.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a raportat, în anul 2015, 3,2 milioane de cazuri noi de îmbolnăvire la femei, 480.000 de decese, dintre care 140.000 (29,1%) în populația HIV-pozitivă⁽¹⁾. Raportul nu menționează prevalența TB la femeile gravide, semn că majoritatea țărilor nu au un program de screening pentru această populație și/sau nu se raportează statusul de gravidă la femeile cu TB activă. Prevalența globală a tuberculozei în sarcină este dificil de estimat, în principal din cauza faptului că diagnosticul TB la femeia gravidă este unul dificil, simptomele fiind nespecifice, adesea suprapunându-se pe modificările care apar în mod normal în timpul sarcinii⁽⁶⁾. Cu toate că metodele de confirmare a TB sunt ușor accesibile, multe cazuri rămân nediate diagnosticate și neraportate. OMS estimează că aproximativ 3 milioane de cazuri de TB activă rămân nedepistate anual, dintre care o mare proporție la femeile gravide⁽⁷⁾. Conform unui studiu recent, în țările cu endemie tuberculoasă joasă, prevalența TB la gravide se situează între 0,06% și 0,25%, iar în țările cu endemie ridicată, între 0,07 și 0,5% la HIV-negative și între 0,7 și 11% la HIV-pozitive⁽⁴⁾. În contextul infecției HIV materne, dar și pentru femeile gravide HIV-negative din zonele cu prevalență mare a TB, OMS recomandă un screening standardizat pentru depistarea TB în perioada prenatală⁽⁸⁾, însă aderența ghidurilor naționale la această recomandare este una scăzută la nivel mondial⁽⁴⁾.

Influența modificărilor imunologice din sarcină asupra tuberculozei

Femeile au un risc crescut de a dezvolta TB în timpul sarcinii⁽⁹⁾, schimbările imunologice care se produc în această perioadă reprezentând o oportunitate pentru infecția cu *M. tuberculosis* sau pentru reactivarea infecției latente (LTBI). În special în ultimul trimestru de sarcină, s-au observat creșteri ale nivelului și activității fagocitelor și celulelor dendritice, scăderea citotoxicității celulelor

natural killer (NK) prin factorul blocant activat de către progesteron și interleukina 10 (IL-10), de asemenea, o scădere a producției de interferon gamma (IFN- γ), toate acestea reprezentând o reducere generală a răspunsului imun mediat celular⁽¹⁰⁾. În ceea ce privește răspunsul celular adaptativ, s-a observat o inhibare a eliberării de citokine inflamatorii (IFN- γ și IL-12) de către limfocitele Th1, iar schimbările din cadrul imunității umorale includ creșterea nivelului complementului seric, al reactanților de fază acută și a imunoglobulinelor; studiile privind activitatea limfocitelor Th2 în timpul sarcinii sunt controversate^(10,11). Prin scăderea răspunsului proinflamator al limfocitelor Th1 din cauza sarcinii, simptomele de TB activă pot fi atenuate sau mascate, în același timp crește susceptibilitatea la o nouă infecție sau probabilitatea unei reactivări a infecției latente.

Diagnosticul tuberculozei active sau latente în sarcină

Diagnosticul tuberculozei active în timpul sarcinii poate constitui o adevărată provocare pentru clinicieni, în principal din cauza simptomatologiei nespecifice din stadiile inițiale ale infecției, cum ar fi astenia fizică, fatigabilitatea, simptome ce se regăsesc în mod obișnuit în timpul sarcinii și nu ridică suspiciunea unei infecții TB⁽¹²⁾.

Din punct de vedere clinic, TB la gravide se manifestă similar cu cea din populația generală, localizarea pulmonară fiind cea mai frecventă^(12,13), iar dintre localizările extrapulmonare, cele mai frecvente sunt limfoganglionară, intestinală și osoasă⁽¹⁴⁾. Cel mai important aspect în suspiciunea unui diagnostic de TB în sarcină este identificarea prezenței factorilor de risc și a simptomelor sugestive pentru infecție. OMS recomandă screeningul pentru simptome ca tuse, indiferent de durată, febră, transpirații nocturne, scădere ponderală⁽¹⁾. Absența acestor simptome are o valoare predictivă negativă de 90-97,7%, chiar și în peripartum⁽¹⁵⁾, dar o sensibilitate și o valoare predictivă pozitivă scăzute^(15,16). În cazul femeilor simptomatice, sau asimptomatice, dar cu istoric de contact TB recent, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomandă efectuarea unei radiografii pulmonare cu șorț de protecție toraco-abdominală, care are un risc minim pentru făt⁽¹⁷⁾. Dacă există aspecte radiologice patologice sugestive pentru tuberculoză, sau chiar și în absența acestora, dar cu infecție HIV prezentă, este recomandat examenul bacteriologic al sputei, microscopie și cultură⁽¹⁸⁾ pentru evidențierea *M. tuberculosis*. În cazul miliarei tuberculoase sau al localizării extrapulmonare, bacteriologia poate fi neconcludentă, în aceste cazuri fiind utilă o biopsie tisulară.

Screeningul pentru infecția TB latentă (LTBI) urmărește identificarea pacientelor cu risc crescut de a dezvolta boala activă și care ar beneficia de un tratament profilactic care să împiedice această evoluție (figura 1). Testele utilizate în prezent pentru a demonstra prezența LTBI sunt testul cutanat (intradermoreacția) la tuberculină (IDR) și testele din sânge care cuantifică răspunsul imun al organismului, prin eliberarea de interferon γ (IGRA), la antigene specifice de *M. tuberculosis*. Ambele teste au limite. IDR poate fi pozitiv din cauza vaccinării BCG sau a infecției cu alte specii

de micobacterii, având o specificitate și o sensibilitate scăzută, mai ales în cazul coinfectiei HIV⁽¹⁹⁾, posibil și în cazul sarcinii⁽²⁰⁾. De asemenea, necesită disponibilitatea testelor, personal calificat pentru efectuarea lor și încă o vizită la 72 de ore pentru interpretare, fapt care nu se întâmplă în 20-30% din cazuri la femeile gravide⁽²¹⁾. IGRA are avantajul de a nu interacționa cu vaccinarea BCG sau cu infecțiile cu alte micobacterii, nu necesită o extravizită pentru interpretare, în schimb, este mai scumpă, necesită recoltare de sânge, infrastructură de laborator și nu a fost încă validată la scară largă în testarea femeilor gravide⁽²²⁾, deși într-un studiu din Kenia ce a inclus femei gravide HIV-pozitive, testul IGRA pozitiv s-a asociat cu un risc de 4,5 ori mai mare de a dezvolta TB activă⁽²³⁾.

În țările cu endemie TB joasă, CDC recomandă screeningul LTBI doar pentru femeile cu risc crescut: cele cu contact TB recent, HIV pozitive sau cunoscute cu alte cauze de imunosupresie, utilizatoare de droguri injectabile sau emigrante provenite din regiuni cu prevalență înaltă a tuberculozei⁽¹⁷⁾. Nici în țările cu endemie înaltă screeningul LTBI nu este recomandat de rutină, cu toate că administrarea chimioprofilaxiei cu izoniazidă (HIN) femeilor HIV pozitive cu IDR pozitiv ar aduce un beneficiu major prin scăderea riscului de boală tuberculoasă⁽²⁴⁾. Interpretarea testelor IDR sau IGRA nu se face diferit în sarcină; un IDR se consideră pozitiv dacă diametrul indurației este ≥ 10 mm pentru HIV negativ, respectiv ≥ 5 mm pentru HIV pozitiv; IGRA pozitiv reprezintă o concentrație de $\text{IFN-}\gamma > 0,35$ IU/mL (QGIT) sau > 6 spots (Tspot.TB), indiferent de statusul infecției HIV^(19,23). CDC afirmă că IGRA poate înlocui IDR-ul și este de preferat a fi utilizat la femeile vaccinate BCG și în cazurile cu mare

probabilitate de a nu efectua vizita pentru interpretarea unui IDR⁽¹⁷⁾. OMS nu recomandă utilizarea de rutină a IGRA în screeningul LTBI⁽²⁴⁾; nici una dintre aceste organizații nu specifică despre utilizarea IGRA în sarcină^(17,24).

Tratamentul TB active în sarcină

În ceea ce privește siguranța, tolerabilitatea și efectele pe termen lung ale tratamentului antituberculos în sarcină sau post-partum, datele sunt insuficiente, în particular pentru femeile cu infecție HIV prezentă, care primesc tratament ARV. Beneficiile terapiei tuberculostatice depășesc totuși riscurile⁽²⁶⁾.

Recomandările OMS și IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases) pentru tratamentul TB în sarcină nu diferă de cele pentru populația generală, regimul terapeutic incluzând administrarea de:

- Isoniazidă (HIN) 5 mg/kg/zi \times 2 luni, apoi 10 mg/kg, 3 zile/săptămână, 4 luni
- Rifampicină (RMP) 10 mg/kg/zi \times 6 luni, apoi 10 mg/kg, 3 zile/săptămână, 4 luni
- Etambutol (EMB) 15 mg/kg/zi \times 2 luni
- Pirazinamidă (PZM) 25 mg/kg/zi \times 2 luni
- și de Piridoxină 10-25 mg/zi, în scopul prevenirii apariției neuropatiei periferice induse de administrarea de HIN⁽²⁷⁾.

Ghidul CDC nu include PZM în tratamentul antituberculos în sarcină, din cauza datelor de siguranță limitate, terapia incluzând doar trei medicamente (HIN, RMP, EMB) în dozele recomandate și de OMS, cu administrare zilnică, pe o durată de 9 luni; de asemenea, acest ghid recomandă urmărirea funcției hepatice lunar, pe toată perioada tratamentului antituberculos, din cauza

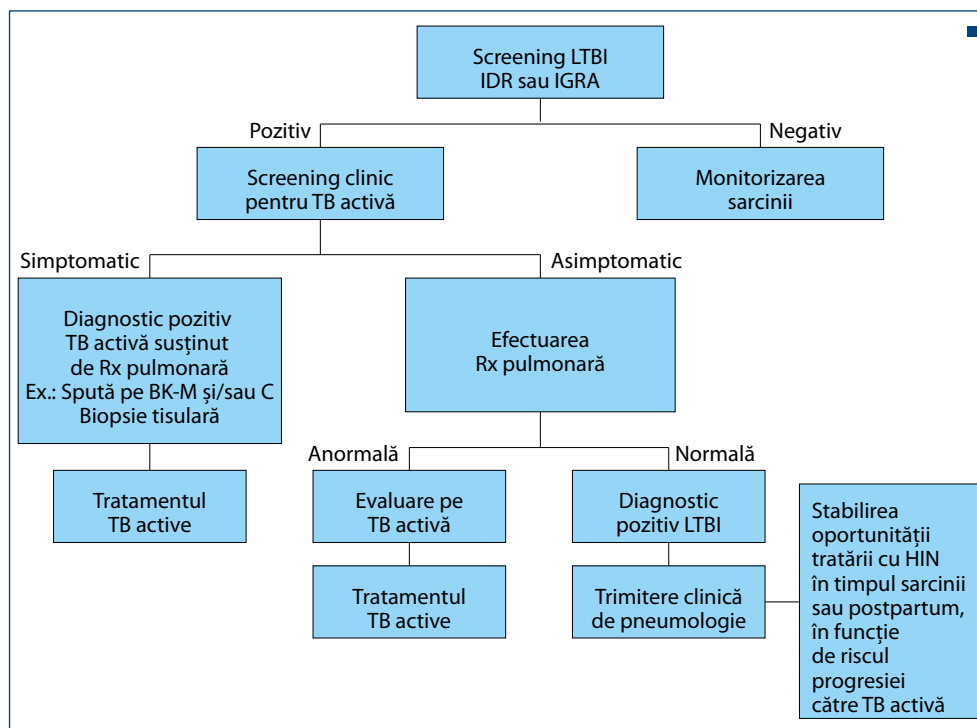


Figura 1. Screeningul infecției tuberculoase latente în sarcină, adaptat după Molina *et al.*⁽²⁵⁾

Tabelul 1 Tratamentul LTBI în sarcină

	Zone cu endemie TB joasă ^a	Zone cu endemie TB înaltă ^b
Regim	Isoniazidă 300 mg/zi × 6-9 luni	Isoniazidă 300 mg/zi × 6 sau 36 luni ^c
	Piridoxină 25 mg/zi × 6-9 luni	Piridoxină 10-25 mg/zi × 6 sau 36 luni
	sau	
	Isoniazidă 900 mg, 2 zile/săpt. × 9 luni	
	Piridoxină 25 mg/zi × 9 luni	
HIV negativ	Dacă nu există contact TB documentat recent, amânarea tratamentului până la 2-3 luni post-partum	Fără recomandări specifice
HIV pozitiv	Tratament imediat	Tratament imediat pentru toate pacientele HIV pozitive fără TB activă

^a Bazate pe recomandările CDC⁽²⁸⁾; ^b Bazate pe recomandările OMS⁽²⁴⁾; ^c Pentru zonele cu prevalență înaltă și risc mare de transmitere a TB

riscului de toxicitate hepatică indus de HIN. Deși RMP nu are contraindicație de administrare în sarcină, CDC recomandă o singură doză de vitamina K, profilactic, la nou-născut, pentru a reduce riscul de hemoragii pe care acest medicament l-ar induce⁽¹⁷⁾.

Medicamentele antituberculoase contraindicate în sarcină sunt aminoglicozidele: streptomycină, kanamicina, amikacina, capreomicina, din cauza ototoxicității fetale și a riscurilor renale, și fluorochinolonele, din cauza posibilității apariției anomaliilor osoase la făt⁽²⁸⁾.

În ceea ce privește tratamentul LTBI în sarcină, nu există un consens în recomandările ghidurilor (tabelul 1). OMS nu oferă comentarii legate de tratamentul cu HIN al femeilor HIV-negative în timpul sarcinii⁽²⁴⁾, în timp ce CDC recomandă amânarea tratamentului profilactic până la două-trei luni post-partum, cu excepția situației în care există documentat un contact TB recent⁽²⁹⁾.

Tratamentul tuberculozei la femeia gravidă HIV pozitivă nu diferă față de cel adresat populației adulte, fiind marcat de provocările în ceea ce privește aderența, numărul mare de medicamente pentru tratarea celor două boli, dar și efectele secundare cumulate ale acestora. Mai mult de 50% din mortalitatea TB în sarcină se datorează coinfecției cu HIV⁽³⁰⁾, care este asociată cu efecte adverse multiple, materne, dar și fetale, incluzând prematuritatea, întârzieri în creșterea intrauterină și complicațiile datorate toxicității terapiei⁽³¹⁾.

Deși tratamentul antituberculos și cel ARV pot fi înconcomitent, OMS recomandă o perioadă de minimum 8 săptămâni între inițierea terapiei tuberculostatice și începutul terapiei ARV⁽²⁷⁾, dată fiind posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imunologică (IRIS) odată cu inițierea ARV, mai ales în cazurile de imunosupresie severă.

Regimul constă în 6 până la 12 luni de HIN, RMP, EMB și PZM, în dozele standard. Rifampicina, ca și rifampin scad concentrația plasmatică a majorității medicamentelor ARV, în special a inhibitorilor de non-nucleozid revers transcriptază (NNRTIs) și a inhibitorilor de protează⁽³²⁾. Alternativele ar consta fie în înlocuirea RMP cu rifabutin, însă acesta nu este accesibil în toate țările, inclusiv în România, fie utilizarea RMP cu efavirenz, ale cărui concentrații plasmatică nu sunt influențate de asocierea cu RMP⁽³³⁾. Utilizarea efavirenz în sarcină a fost subiect de controversă în diverse studii, administrarea acestuia în primul trimestru de sarcină fiind asociată cu apariția unor defecte ale tubului neural la făt⁽³⁴⁾, însă o metaanaliză recentă, ce a cuprins 11 studii prospective și 5 retrospective, nu a arătat o creștere a acestui risc, comparativ cu al altor medicamente ARV⁽³⁵⁾. Totuși, pentru că nu există recomandări clare ale ghidurilor privind tratamentul anti-TB și ARV în sarcină, în astfel de situații, tratamentul ar trebui să fie elaborat de o echipă multidisciplinară, care să includă specialiști obstetricieni, pneumologi și infecționiști.

Tratamentul TB-MDR în sarcină se bazează doar pe experiența din câteva cazuri raportate în literatură⁽³⁶⁻³⁸⁾. Siguranța medicamentelor utilizate în terapia TB-MDR (cicloserina, ofloxacină, amikacina, kanamicina, capreomicina, etionamida) nu este stabilită pentru femeile gravide, toate aceste grupe de medicamente fiind asociate cu diverse efecte secundare teratogene. Au fost luate în considerare atât avortul terapeutic, cât și amânarea tratamentului TB-MDR până la terminarea sarcinii, dar au fost raportate și cazuri în care utilizarea terapiei individualizate cu medicamente de linia a II-a, în diverse combinații, a avut efecte favorabile, cu vindecarea TB-MDR, fără efecte adverse obstetricale⁽³⁷⁾.

Într-un studiu din Peru ce a cuprins 38 de femei gravide cu TB-MDR, 23 (60%) au fost vindecate, 5 (13%) au decedat (4 din cauza TB), două au fost declarate eșec terapeutic. Complicații ale sarcinii au fost raportate în 8 (21%) cazuri: avort spontan sau sângerări vaginale; un copil a decedat din cauza unei pneumonii⁽³⁶⁾.

Pentru viitor se așteaptă o îmbunătățire a experienței și a cunoștințelor în managementul TB-MDR la femeia gravidă, în condițiile creșterii prevalenței acestei forme grave de tuberculoză la nivel global.

Efectele tuberculozei asupra fătului

Tuberculoza poate fi transmisă copilului *in utero*, pe cale hematogenă, prin vena ombilicală sau prin aspirarea sau înghițirea de lichid amniotic, intrapartum, prin contactul cu lichidul amniotic sau secreții genitale, iar post-partum, prin aspirarea aerosolilor infectanți sau prin laptele infectat. Deși TB congenitală este rară, într-un studiu din Africa de Sud, transmiterea verticală a TB s-a produs în 16% din cazuri, independent de statusul HIV al mamei⁽³⁹⁾.

Mortalitatea infantilă variază, ajungând până la 38%⁽⁴⁰⁾. Aceleași variații se regăsesc și în ceea ce privește alte complicații perinatale. Într-un studiu din SUA nu

s-au înregistrat diferențe în statusul copiilor născuți de mame cu TB versus mame fără TB⁽⁴¹⁾, în timp ce într-un studiu din India, copiii cu mame cu TB au avut o rată mai mare de afectare fetală, greutate mică la naștere, prematuritate și mortalitate infantilă⁽⁴²⁾.

Concluzii

Stabilirea unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat al tuberculozei în sarcină reprezintă intervenții majore pentru îmbunătățirea stării de sănătate atât a mamei, cât și a copilului. Diagnosticul tuberculozei la femeia gravidă poate fi dificil din cauza simptomatologiei nespecifice care se regăsește în mod obișnuit în timpul sarcinii. Screeningul și tratamentul infecției tuberculoase latente sunt de maximă importanță, mai ales în zonele cu endemie mare a tuberculozei, având în vedere riscul mare de progresie către boala activă cu care se asociază sarcina. Colectarea datelor privind formele de tuberculoză asociate cu HIV sau multidrog-resistente la femeile gravide, analiza și publicarea lor reprezintă etape importante pentru o îmbunătățire a cunoștințelor și elaborarea de ghiduri pentru un mai bun management al acestor situații. ■

Bibliografie

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization. WHO/HTM/TB/2015.22.
- Stewart DA. Pregnancy and tuberculosis: Part I - The effects of pregnancy on tuberculosis. *Can Med Assoc J.* 1922; 12: 1-3.
- Gupta S, Granich R, Suthar AB, Smyth C, Baggaley R, Sculier D, et al. Global policy review of antiretroviral therapy eligibility criteria for treatment and prevention of HIV and tuberculosis in adults, pregnant women, and serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62: e87-e97.
- Mahad J, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 1532-1549.
- Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14: 234-240.
- Zumla A, Bates M, Mwaba P. The neglected global burden of tuberculosis in pregnancy. *Lancet Glob Health* 2014; 2(12):675-76.
- Herbert N, George A, Cunliffe-Lister S et al. World TB Day 2014: finding the missing 3 million. *Lancet.* 2014; 383: 1016-1018.
- World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. World Health Organization, Geneva; 2012.
- Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 779-784.
- Kraus T, Engel S, Sperling R, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *J Clin Immunol.* 2012; 32: 300-311.
- Singh, N. and Perfect, J.R. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1192-1199.
- Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:205-11.
- Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:234-40.
- Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 1999;341:645-9.
- Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1000391.
- Gupta A, Chandrasekhar A, Gupte N, et al. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1015-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:181-5.
- Health Protection Agency. Pregnancy and tuberculosis: guidance for clinicians. London: Health Protection Agency; 2006.
- Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis.* 2006;43:634-9.
- Eriksen N, Helfgott A. Cutaneous anergy in pregnant and nonpregnant women with human immunodeficiency virus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998;6:13-7.
- Schulte J, Bryan P, Dodds S, Potter M, Onorato I, O'Sullivan M.J. Tuberculosis skin testing among HIV-infected pregnant women in Miami, 1995 to 1996. *J Perinatol.* 2002;22:159-62.
- Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:188-200.
- Jonnalagadda S, Lohman Payne B, Brown E, et al. Latent tuberculosis detection by interferon γ release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children. *J Infect Dis.* 2010;202:1826-35.
- World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
- Molina R, Diouf K, Nour N. Tuberculosis and the Obstetrician-Gynecologist: A Global Perspective. *Rev Obstet Gynecol.* 2013; 6(3-4): 174-181.
- Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol.* 1998;15:303-6.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2010.
- Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 2001;24:553-65.
- Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/treatment.htm> Accessed 28 March 2015
- Khan M, Pillay T, Moodley JM, Connolly CA, the Durban Perinatal TB HIV-1 Study Group. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS.* 2001;15(14):1857-1863.
- Burman WJ. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2005;26(2):283-294.
- Maartens G, Decloedt E, Cohen K. Effectiveness and safety of antiretrovirals with rifampicin: crucial issues for high-burden countries. *Antivir Ther* 2009;14:1039-43
- Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:61-9.
- De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med.* 2002;162:355.
- Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS.* 2010;24:1461-1470.
- Palacios E, Dallman R, Muñoz M. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1413-9.
- Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multi-drug resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis.* 2003;36:996-1003.
- Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multi-drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1298-304.
- Pillay T, Sturm AW, Khan M, et al. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:59-69.
- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med.* 1994;330:1051-4.
- Schaefer G, Zervoudakis IA, Fuchs FF, David S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol.* 1975;46:706-15.
- Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;44:119-24.