

Reação paradoxal durante o tratamento de tuberculose vertebral em um indivíduo imunocompetente

Paradoxical reaction during treatment of spinal tuberculosis in an immunocompetent individual



Lívia Novaes Teixeira^{1*}
 Felipe Meirelles Doria¹
 Leonardo Carrara Matsuura¹
 Barbara Bastelli¹
 Icaro Santos Oliveira²
 Taiana Cunha Ribeiro²

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil
² Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Infectologia, São Paulo, SP, Brasil



Submetido: 23 março 2025

Aceito: 26 abril 2025

Publicado: 1 agosto 2025

***Autor para correspondência:**

Lívia Novaes Teixeira
 E-mail: livia.novaes.teixeira@gmail.com

RESUMO

A reação paradoxal com piora clínica e radiológica da tuberculose vertebral em indivíduos não infectados pelo HIV é raramente descrita na literatura. Nós reportamos o caso de uma jovem de 26 anos com queixa algíca em coluna torácica e história prévia de tosse, sudorese noturna e perda de peso. Ressonância magnética de coluna torácica evidenciou espondilodiscite e compressão medular incipiente. Apesar dos resultados negativos da investigação etiológica, optou-se por iniciar tratamento empírico de tuberculose a partir de critérios clínicos e radiológicos. Mesmo com o uso correto da medicação, no entanto, a paciente evoluiu com alterações no exame físico sugestivas de compressão medular evidenciada por novas imagens que demonstraram acentuação do comprometimento ósseo, deformidade dos corpos vertebrais e aumento das coleções adjacentes. Fez-se necessária uma abordagem cirúrgica com ressecção de elemento vertebral posterior e artrodese, confirmando-se o diagnóstico pelo teste rápido molecular de tuberculose a partir de amostra coletada no intraoperatório. A paciente evoluiu de forma satisfatória e sem sequelas com a manutenção do tratamento medicamentoso, sem o uso de corticoides.

Descritores: Tuberculose da coluna vertebral; Espondilodiscite; Medicamentos antituberculose; Relato de Caso.

ABSTRACT

Paradoxical reactions to the treatment of spinal tuberculosis in HIV-uninfected individuals, with clinical and radiological worsening, are rarely described in the literature. We report the case of a 26-year-old woman complaining of pain in the thoracic spine who had a previous history of coughing, night sweats, and weight loss. Magnetic resonance imaging of the thoracic spine showed discitis and incipient spinal cord compression. Despite the negative results of the etiological investigation, empirical treatment for tuberculosis was initiated based on clinical and radiological criteria. Despite adequate medication, the patient developed alterations in physical examination suggestive of spinal cord compression, which was also observed on new imaging findings of worsening bone involvement, deformity of the vertebral bodies, and increased adjacent fluid collections. Consequently, a surgical approach with resection of the posterior vertebral element and arthrodesis was necessary, and the diagnosis was confirmed by a rapid test for tuberculosis using a sample taken intraoperatively. The patient progressed satisfactorily without sequelae during the drug treatment period, which did not include corticosteroids.

Headings: Spinal tuberculosis; Discitis; Antituberculosis agents; Case report.

INTRODUÇÃO

A piora clínica e/ou radiológica durante o tratamento da tuberculose pode ocorrer devido à má absorção dos fármacos, resistência medicamentosa, diagnósticos diferenciais ou à reação paradoxal^{1,2}. Esta última caracteriza-se pela piora de lesões preexistentes ou pelo surgimento

DOI: 10.5935/2764-734X.e20250461

de novas lesões, mesmo com o uso correto da medicação. Indivíduos infectados pelo HIV apresentam risco maior de desenvolver esta condição, entretanto a reação paradoxal também pode ocorrer em pessoas não infectadas pelo HIV, com prevalência variando entre 6 e 30%^{2,3}.

O presente relato de caso descreve um exemplo de tuberculose vertebral em uma jovem não infectada pelo HIV que evoluiu com sinais clínicos e radiológicos compatíveis com compressão medular depois de três meses de uso adequado do esquema padrão de tratamento, necessitando de abordagem cirúrgica. Esta é uma situação clínica raramente descrita na literatura e, sobretudo, reforça a importância da continuidade do tratamento para garantir desfechos favoráveis diante de um alto potencial de sequelas.

RELATO DE CASO

Paciente feminina de 26 anos, natural do Maranhão e residente em São Paulo há sete anos, procurou ambulatório de ortopedia queixando-se de dor progressiva na coluna torácica há quatro meses, sem irradiação. Relatou que também apresentava tosse diária e febre sem horário preferencial, sudorese noturna e perda de 4kg, sem lembrar com exatidão o início de seus sintomas. Negava diabetes ou quais quer doenças prévias, bem como uso de álcool ou tabagismo. Também negou histórico de tuberculose ou contato próximo com a doença. A paciente encontrava-se em bom estado geral, eupneica, hidratada, normocorada, lúcida e orientada, hemodinamicamente estável. O exame físico cardiovascular e pulmonar era normal, assim como a avaliação ortopédica e neurológica inicial, com força preservada nos membros inferiores e superiores, sem dificuldades para deambular. O hemograma de entrada não mostrou anemia e o leucograma era normal, no entanto havia pequena elevação sérica das provas inflamatórias inespecíficas (velocidade de hemossedimentação de 15 mm/h para um valor de referência em mulheres de até 10 mm/h e proteína C reativa de 5,7 mg/dL para um valor normal inferior a 1 mg/dL). As principais sorologias para doenças infecciosas foram não reagentes, incluindo o HIV. As imagens da primeira ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna vertebral evidenciaram espondilodiscite com coleção permeando o espaço discal e os corpos vertebrais ao nível de T9 e T10 (Figuras 1A e 1C) que se projetava para o espaço paravertebral anterior e deformava posteriormente a face ventral do saco dural, com sinais de mielopatia compressiva incipiente. A paciente foi submetida, então, à biópsia percutânea da coluna torácica, cujo exame anatomopatológico evidenciou tecido fibroconjuntivo e muscular esquelético

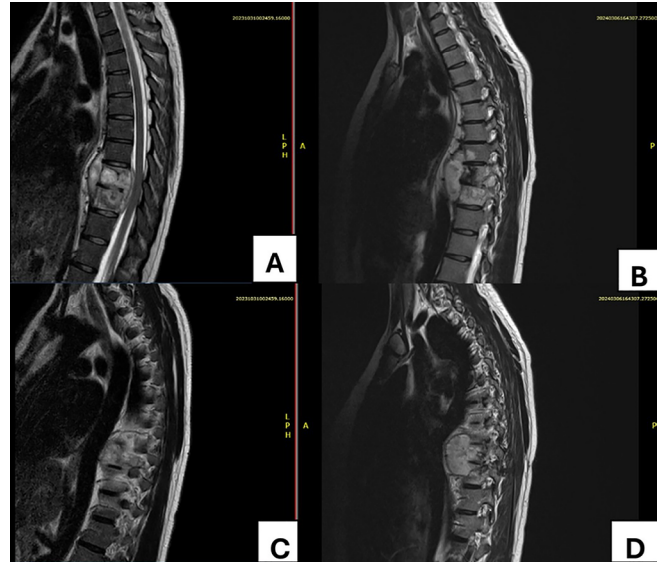


Figura 1. Cortes longitudinais de ressonância nuclear magnética da coluna torácica em T2. A e C: antes do início do tratamento da tuberculose, evidenciando espondilodiscite com coleção adjacente aos corpos vertebrais T9 e T10 deformando o saco dural e sugerindo sinais de mielopatia incipiente. B e D: depois de três meses de tratamento, houve aumento da coleção com alteração do sinal medular, caracterizando mielopatia compressiva.

com processo inflamatório crônico intenso e focos supurativos, associados à reação histiocitária e necrose, sem sinais de malignidade. O teste rápido molecular para detecção de *Mycobacterium tuberculosis* no tecido biopsiado foi negativo. Em busca de outros possíveis focos infecciosos, a tomografia computadorizada de tórax evidenciou apenas nódulos não calcificados no ápice do pulmão esquerdo (Figura 2). Apesar da ausência do diagnóstico definitivo de tuberculose, optou-se por iniciar o tratamento empírico específico com o esquema padrão (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) a



Figura 2. Tomografia de tórax evidenciando nódulos não calcificados no ápice pulmonar esquerdo, sem outras alterações no parênquima.

partir dos critérios clínicos e radiológicos disponíveis. Os resultados tardios das culturas para bactérias aeróbias, anaeróbias, fungos e micobactérias das amostras biopsiadas também vieram todos negativos.

Depois de três meses de uso regular da medicação, a paciente retornou em consulta ambulatorial referindo melhora do quadro algico, além de ganho de peso. Ao exame físico, entretanto, foi constatada hiperreflexia patelar com clônus positivo de ambos os membros inferiores. Nova RNM evidenciou acentuação do comprometimento ósseo, maior deformidade dos corpos vertebrais e aumento das coleções adjacentes, incluindo a epidural, com compressão e discreta alteração do sinal medular, definindo agora mielopatia compressiva (Figuras 1B e 1D). Indicou-se abordagem cirúrgica para ressecção de elemento vertebral posterior, descompressão de T9-T10 e artrodese toracolombossacra, prontamente realizada pela equipe de ortopedia (Figura 3). O teste rápido molecular para detecção de *M. tuberculosis* de amostra coletada no intraoperatório desta vez veio positivo, com sensibilidade à rifampicina. Esta piora clínica foi considerada, assim, como sendo uma reação



Figura 3. Radiografia de controle após o procedimento de artrodese toracolombossacra através de um sistema de fixação com parafusos pediculares, hastes metálicas e prótese vertebral.

paradoxal, optando-se por manter o esquema de tratamento da tuberculose já em fase de manutenção com rifampicina e isoniazida, sem a introdução de corticoides. Esta internação hospitalar prolongou-se por 17 dias devido a pneumonia hospitalar e uso de antibioticoterapia endovenosa, sem outras intercorrências no pós-operatório. Houve recuperação neurológica completa e, ainda em acompanhamento ambulatorial, a paciente evolui sem queixas e sem complicações ou sequelas, prestes a completar 12 meses do tratamento específico.

DISCUSSÃO

A RNM é o método radiológico de escolha para investigação de infecções na coluna e auxilia, dentre outros, na diferenciação entre espondilodiscite tuberculosa e piogênica^{4,5}. Uma meta-análise de 32 estudos observou que o acometimento de dois ou mais corpos vertebrais, extensão epidural, coleção paravertebral, disseminação subligamentar, abscessos com paredes finas e regulares, colapso vertebral e cifose são achados mais sugestivos da forma tuberculosa⁵⁻⁷. A espondilodiscite tuberculosa também acomete mais frequentemente a coluna torácica do que a lombar, ao contrário da piogênica⁵. Este padrão pode estar relacionado à proximidade com o foco pulmonar primário e à disseminação hematogênica para áreas vertebrais altamente vascularizadas. A infecção geralmente se inicia na região subcondral anterior do corpo vertebral e progride para abaixo do ligamento longitudinal anterior, onde a anatomia vascular favorece o acúmulo de êmbolos sépticos e a formação de abscessos⁵. Diferentemente da forma piogênica, restrita à placa terminal, a espondilite tuberculosa compromete extensamente os corpos vertebrais, muitas vezes com perda de mais da metade da sua altura e com consequente colapso, tal como foi observado na RNM da nossa paciente.

Cerca de 40% dos pacientes com tuberculose osteoarticular costumam ter acometimento pulmonar concomitante⁸, fato que justifica uma investigação direcionada no sentido de se buscar uma confirmação etiológica específica em outros sítios. No presente caso, a tomografia de tórax revelou somente a presença de nódulos no ápice pulmonar, sem grande evidência de tuberculose pulmonar ativa, mas coerente com a hipótese de um foco infeccioso primário. Na ausência de um diagnóstico definitivo, contudo, a decisão de iniciar tratamento empírico deve considerar fatores clínicos, radiológicos, laboratoriais, além de questões epidemiológicas relacionadas à saúde pública^{9,10}. Nosso caso destaca a importância deste julgamento clínico, além de reforçar o acompanhamento ambulatorial com exames

de imagem seriados como essencial na monitorização da resposta à terapia. Embora a paciente estivesse assintomática, o exame físico especializado evidenciou novos sinais clínicos sugestivos de compressão medular, antecipando a realização de uma nova RNM. A hipótese de reação paradoxal, por sua vez, baseou-se no uso regular da medicação, na melhora referida da dor e no ganho ponderal. Além disso, todas as culturas das amostras previamente biopsiadas foram negativas, fato que reduzia a probabilidade de haver outras etiologias não tratadas e ratificou a decisão por se manter exclusivamente o esquema terapêutico da própria tuberculose.

A reação paradoxal é bem descrita em pacientes com tuberculose do sistema nervoso central, especialmente na forma meníngea¹¹; há poucos relatos, entretanto, documentando este fenômeno na espondilite tuberculosa. Im et al.¹ descreveram quatro casos de piora paradoxal entre 2 e 12 semanas após o início do tratamento adequado em pacientes não infectados pelo HIV. Os sintomas incluíram piora da dor lombar, fraqueza em membros inferiores e aumento do realce vertebral nas imagens de ressonância magnética, todos levando à necessidade de descompressão cirúrgica. A síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS) em coinfectados por HIV e tuberculose compartilha semelhanças clínicas com a reação paradoxal, embora representem condições distintas¹². Em pacientes com IRIS desenvolvida após a introdução da terapia antirretroviral, há ativação de vias inflamatórias por meio de inflamosomos, associada à expansão de uma resposta antígeno-específica desregulada nas células T¹². Estas vias não são completamente estudadas em pessoas sem infecção por HIV, fazendo com que sua patogênese ainda não esteja bem elucidada em pacientes com reação paradoxal. A análise do perfil de citocinas em indivíduos sem imunossupressão conhecida permitiu que se observasse um aumento na expressão de IL-6 e TNF- α após o início das medicações¹³. De qualquer forma, Bell et al. formularam a hipótese de que ambas as condições compartilham um comprometimento imunológico basal relacionado a fatores do hospedeiro ou a uma eventual linfopenia pré-existente provocada pela própria tuberculose que, associada a uma alta carga bacilar, confronta-se com a restauração da imunidade após o início do tratamento¹⁴. Alguns estudos sugerem ainda que outros fatores como anemia e hipoalbuminemia podem aumentar o risco de desenvolvimento da piora paradoxal^{11,15}, porém não foi o que observamos no caso aqui relatado. Em uma análise retrospectiva de 80 pacientes com tuberculose espinhal na Índia, seis apresentaram crescimento das lesões vertebrais após três meses de terapia, apesar de terem relatado melhora clínica geral, incluindo aumento do

apetite e ganho de peso (assim como a nossa paciente), sendo que todos também eram HIV-negativos¹⁶.

O benefício de corticosteroides no tratamento da reação paradoxal da espondilite tuberculosa é controverso. Alguns estudos indicam que a corticoterapia neste contexto não reduz significativamente o risco de sequelas neurológicas^{1,17}. Por outro lado, uma meta-análise de 10 estudos demonstrou que os corticoides foram a principal estratégia utilizada no manejo da reação paradoxal, tendo seu uso sido relatado entre 40 a 100% de crianças HIV-negativas com diferentes formas de tuberculose¹². Não há, todavia, ensaios clínicos controlados avaliando seu uso terapêutico em pacientes HIV-negativos que desenvolvem piora paradoxal.

Numa recente série brasileira de 30 pacientes com tuberculose osteoarticular confirmada, indicouse desbridamento cirúrgico e artrodese da coluna em 64,71% dos casos⁸. Embora o manejo da tuberculose vertebral seja primariamente medicamentoso, a cirurgia deve ser considerada não apenas na presença de compressão medular instalada, mas também como medida preventiva frente ao risco iminente de colapso vertebral¹⁸. A via cirúrgica posterior é a mais utilizada por oferecer menor morbidade, embora possa resultar na retirada incompleta do foco infeccioso. A via anterior permite acesso direto à lesão com melhor visualização e desbridamento, mas apresenta maior risco de complicações, como falência do enxerto e complicações pulmonares. A via combinada, mais invasiva, é indicada para lesões extensas e instáveis¹⁸. Complicações como hemotórax e infecção do sítio cirúrgico são relatadas em todas as abordagens, sendo que pacientes submetidos à intervenção cirúrgica costumam ter maior tempo de internação em comparação àqueles tratados apenas clinicamente⁸.

Até o momento, nossa paciente não apenas apresentou boa resposta terapêutica, como também evoluiu sem sequelas, o que não é o mais comum. Cerca de 60% evoluem com algum grau de limitação funcional ou déficit motor, possivelmente devido ao diagnóstico tardio e ao comprometimento neurológico irreversível já instalado⁸.

CONCLUSÃO

Este relato reforça a importância de se considerar a reação paradoxal como uma possível complicação do tratamento da tuberculose vertebral, mesmo num paciente não infectado pelo HIV. A vigilância clínica e radiológica associada à adequada adesão e continuidade do tratamento mostraram-se essenciais para indicar uma abordagem cirúrgica precoce e bem sucedida que, além

de ratificar o diagnóstico definitivo, permitiu um desfecho favorável numa forma de tuberculose extrapulmonar com alto potencial de sequelas.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS. Paradoxical reaction of tuberculous vertebral osteomyelitis: a case series. *Infect Dis (Lond)*. 2015 Apr;47(4):271-4. DOI: 10.3109/00365548.2014.990508
2. Robledo-Gil T, Harada K, Ikuta I, Villanueva M. Paradoxical Reaction in a Patient with Co-Occurring Tuberculous Meningitis and Pott's Disease. *Am J Case Rep*. 2018 Jun;19:699-704. DOI: 10.12659/AJCR.909194
3. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov;21(11):803-9. DOI: 10.1007/s10096-002-0821-2
4. George AJ, Santhanagopal S, Mohan MM, Lal JV, Basappa M, Thomas JC, et al. Spondylodiscitis: A Diagnostic and Management Dilemma. *Cureus*. 2024 Apr 15;16(4):e58284. DOI: 10.7759/cureus.58284
5. Ling-Shan C, Zheng-Qiu Z, Jing L, Rui Z, Li-Fang L, Zhi-Tao W, et al. Magnetic resonance imaging features for differentiating tuberculous from pyogenic spondylitis: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2024 Apr;53(4):697-707. DOI: 10.1007/s00256-023-04459-5
6. Norisyam Y, Shanmugam JT, Lim HS, Bahrin Z. Successful Empirical Treatment of Suspected Spinal Tuberculosis: A Case Report. *Cureus*. 2024 Mar 5;16(3):e55562. DOI: 10.7759/cureus.55562
7. Jung NY, Jee WH, Ha KY, Park CK, Byun JY. Discrimination of Tuberculous Spondylitis from Pyogenic Spondylitis on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jun;182(6):1405-10. DOI: 10.2214/ajr.182.6.1821405
8. Panico CT, de Oliveira PRD, de Carvalho VC, Dos Anjos AM, de Melo VFA, Lima ALLM. Clinical-epidemiological profile of confirmed cases of osteoarticular tuberculosis. *J Bone Jt Infect*. 2023 Jan 5;8(1):11-7. DOI: 10.5194/jbji-8-11-2023
9. Norisyam Y, Shanmugam JT, Lim HS, Bahrin Z. Successful Empirical Treatment of Suspected Spinal Tuberculosis: A Case Report. *Cureus*. 2024 Mar 5;16(3):e55562. DOI: 10.7759/cureus18.
10. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147-e95. DOI: 10.1093/cid/ciw376
11. Gupta S, Sinha U, Raj A. Severe Paradoxical Manifestations in an Immunocompetent Young Female With Tuberculous Meningitis. *Cureus*. 2022 Oct ;14(10):e29953. DOI: 10.7759/cureus.29953
12. Dash N, Manion M, Silverberg SL, Kitai I. Identification and Management of Paradoxical Reactions in Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2025 Mar 14. DOI: 10.1097/INF.0000000000004805
13. Kalita J, Shukla R, Pandey PC, Singh V, Haldar R, Misra UK. mRNA profiling of cytokines to understand paradoxical response in HIV-uninfected tuberculous meningitis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2024 Jan;144:102463. DOI: 10.1016/j.tube.2023.102463
14. Bell LC, Breen R, Miller RF, Noursadeghi M, Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:39-45. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.030
15. Geri G, Passeron A, Heym B, Arlet JB, Pouchot J, Capron L, et al. Paradoxical reactions during treatment of tuberculosis with extrapulmonary manifestations in HIV-negative patients. *Infection*. 2013 Apr;41(2):537-43. DOI: 10.1007/s15010-012-0376-9
16. Velivela K, Rajesh A. Paradoxical response in spinal tuberculosis: Lessons learnt. *J Neurosci Rural Pract*. 2016 Apr/Jun;7(2):206-9. DOI: 10.4103/0976-3147.178659
17. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, Rebe K, Morroni C, Rangaka MX, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 1;48(11):e96-107. DOI: 10.1086/598988
18. Arifin J, Biakto KT, Johan MP, Anwar SFZ. Clinical outcomes and surgical strategy for spine tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Spine Deform*. 2024 Mar;12(2):271-91. DOI: 10.1007/s43390-023-00785-9