

Resposta paradoxal após o início de tratamento para tuberculose. Relato de caso*

Paradoxical response after initiation of tuberculosis treatment. Case report

Fabio Lopes Pedro¹, Fabio Pascotto de Oliveira², Helen Minussi Cezimbra³, Sarita Quatrin Buzzeto Santos⁴, Fernanda Paula Franchini⁵, Lucas de Figueiredo Rosa⁵

*Recebido do Hospital Universitário de Santa Maria. Santa Maria, RS.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A reação paradoxal pode ser identificada em até 30% de todos os pacientes após o início de tratamento para tuberculose, embora seu diagnóstico permaneça um desafio, já que não existem testes confiáveis que o corroborem. O objetivo deste estudo foi relatar um caso em que o diagnóstico de reação paradoxal foi realizado.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 31 anos, um mês após o início de uso de fármacos para tratamento de tuberculose miliar, com diagnóstico realizado por lavado broncoalveolar, apresentou plegia no membro inferior direito, parestesia no membro superior direito e membro inferior esquerdo, incontinência urinária e fecal. Ressonância nuclear magnética do encéfalo evidenciou múltiplas áreas com hipersinal em T2, predominando em substância branca subcortical em ambos os hemisférios, com realce de lesões nodulares, sugestivas de infecção oportunista. Antivírus da imunodeficiência humana 1/2 foi negativo. PCR DNA para *M. tuberculosis* no líquido foi negativa. Iniciou-se, então, dexametasona. O paciente apresentou melhora significativa, porém permaneceu com incontinência urinária. Tomografia computadorizada de crânio realizada posteriormente não evidenciou quaisquer alterações.

CONCLUSÃO: Apesar de sua elevada prevalência, continua difícil realizar o diagnóstico de reação paradoxal após o início de

tratamento para tuberculose. Mais estudos são necessários para melhor definir os parâmetros diagnósticos e para orientar diretrizes terapêuticas mais efetivas.

Descritores: Agentes antituberculosos, Progressão da doença, Tratamento, Tuberculose miliar.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Paradoxical response can be identified in up to 30% of all patients after initiation of tuberculosis treatment, although your diagnosis still remains a challenge, mainly because do not exist trustworthy tests to confirm it. These study aimed to describe a case were the diagnosis of a paradoxical response was made.

CASE REPORT: Male patient, 31 year-old, a month after the initiation of miliary tuberculosis treatment, with the diagnosis realized by bronchoalveolar lavage, presented right lower limb plegia, right upper limb paresthesia, urge and fecal incontinence. Brain Magnetic Resonance Imaging evidenced hyper signs of T2 in multiple areas, in which predominated in white subcortical substance, beyond enhancing nodular lesions, suggesting an opportunistic infection. Anti human immunodeficiency virus 1/2 was negative. PCR DNA to *M. tuberculosis* in liquor was negative. After, dexamethasone treatment was started. The patient presented a significant improvement, but urge incontinence remained unchanged. Brain computed tomography realized after not evidence any alteration.

CONCLUSION: Despite paradoxical response presents high occurrence, it continuous to be difficult to make the diagnosis of paradoxical response after initiation of tuberculosis treatment. Further studies are necessary in order to improve the diagnostic parameters and to orientate more effective therapeutic consensus.

Keywords: Antitubercular agents, Disease progression, Miliary tuberculosis, Treatment.

INTRODUÇÃO

A reação paradoxal, após o início do tratamento para tuberculose, é conhecida há muitos anos, desde que os medicamentos para tratamento da doença foram descobertos, na década de 1950^{1,2}. Ela é conhecida como uma piora clínica ou radiológica de lesões tuberculosas pré-existentes ou como o desenvolvimento de novas lesões em um paciente que, inicialmente, obteve melhora após início do tratamento³; podendo ocorrer após dias a meses a partir do início do tratamento⁴. Sua fisiopatologia não é inteiramente

1. Infectologista, Mestre em Epidemiologia. Coordenador de Núcleo de Vigilância Epidemiológica. Santa Maria, RS, Brasil

2. Médico Neurologista. Médico Assistente do Hospital Universitário de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil

3. Médica Residente em Infectologia do Hospital Universitário de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil

4. Médica Residente em Clínica Médica do Hospital Universitário de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil

5. Médico Graduado na Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil

Apresentado em 25 de julho de 2011

Aceito para publicação em 12 de janeiro de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dr. Fábio Lopes Pedro

Rua Pedro Pereira, 300 – Bairro Nossa Senhora de Lourdes

97050-590 Santa Maria, RS.

E-mail: fabiopedro.balboa@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

conhecida, porém acredita-se que suas manifestações possam surgir a partir de uma resposta imune anormal às proteínas liberadas pela morte do bacilo². O diagnóstico, na maioria das vezes, é de exclusão, sendo que o diagnóstico diferencial deve ser realizado com tratamento inadequado para tuberculose devido a resistência à fármacos, má aderência, efeitos colaterais da medicação e outras doenças, de acordo com o local das manifestações³.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente sem vírus da imunodeficiência humana (HIV), que desenvolveu reação paradoxal intensa após início do tratamento para tuberculose.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 31 anos, pardo, ex-presidiário, ex-usuário de drogas, homossexual, natural e procedente de Santa Maria, procurou atendimento no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) por apresentar quadro de dispnéia progressiva e dor ventilatório-dependente bilateral. O quadro era acompanhado de tosse seca, sudorese noturna, calafrios, emagrecimento (cerca de 10 kg), adinamia, astenia e anorexia há dois meses. Não possuía história patológica pregressa significativa, além de uma pneumonia adquirida na comunidade há seis meses, tratada com antibióticos em outra instituição. Não estava em uso de medicamentos.

Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, com pupilas isofotorreagentes, sem alterações neurológicas. Na ausculta pulmonar possuía murmúrio vesicular diminuído, com sibilos e roncos difusos. Estava febril (temperatura axilar 38,4° C), hipotensão (pressão arterial de 85 x 49 mmHg), e taquicárdico (frequência cardíaca de 140 bpm).

Foi admitido para realização de exames complementares. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado micronodular difuso com consolidação em lobo superior direito. A investigação foi complementada com um lavado broncoalveolar, sendo positivo para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Anti-HIV1/2 foi negativo. Como o quadro era fortemente sugestivo de tuberculose, foi iniciado esquema antituberculose com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE), conforme orientação da Secretaria de Saúde do Município. O paciente teve boa evolução, com importante diminuição dos sintomas. Foi, então, liberado para tratamento domiciliar, com acompanhamento na mesma Secretaria de Saúde.

Cerca de um mês após início do tratamento, o paciente procurou novamente atendimento no pronto-socorro do HUSM. Relatava ter acordado apresentando plegia de membro inferior direito, parestesia de membro superior direito e membro inferior esquerdo, acompanhadas de incontinência urinária e fecal. Não apresentava sintomas pulmonares. Ao exame físico apresentava-se orientado, com pupilas isofotorreagentes. Movimentos oculares preservados, sem alterações de pares cranianos. Os reflexos dos membros superiores estavam normais, porém estavam diminuídos nos membros inferiores. A sensibilidade térmica e dolorosa encontrava-se preservadas. Sinal de Babinski não estava presente. Paciente permanecia em uso de RHZE.

Exames complementares foram realizados. Tomografia computadorizada com contraste de crânio e de coluna cervical demonstrou nodularidades esparsas em encéfalo, com zona hiperdensa

em saco dural na região cervical alta. Hipóteses diagnósticas de tuberculoma, meningite tuberculosa, metástases e abscessos foram feitas.

Punção lombar com análise do líquido evidenciou líquido pouco turvo, com raras hemáceas, glicose baixa (38), adenosina deaminase normal, com três células. Bacterioscópico, pesquisa de BAAR e micológico direto negativo. Culturais também negativos.

Ressonância nuclear magnética de encéfalo e de coluna cervical demonstrou presença de múltiplas extensas áreas de hipersinal em T2, predominando em substância branca subcortical de ambos os hemisférios cerebrais, na porção direita do tronco cerebral e em hemisférios cerebelares, principalmente à direita. Em meio a essas alterações evidenciou-se realce nodular de lesões menores que 1 cm, sugestivas de infecção oportunista. (Figura 1) Na medula cervical também foi demonstrada lesão com extensa área de hipersinal em T2, com realce pelo contraste, medindo cerca de 1 cm no seu maior eixo, provavelmente de mesma etiologia que as alterações descritas no encéfalo (Figura 2).

O ecocardiograma transesofágico foi realizado no intuito de ex-

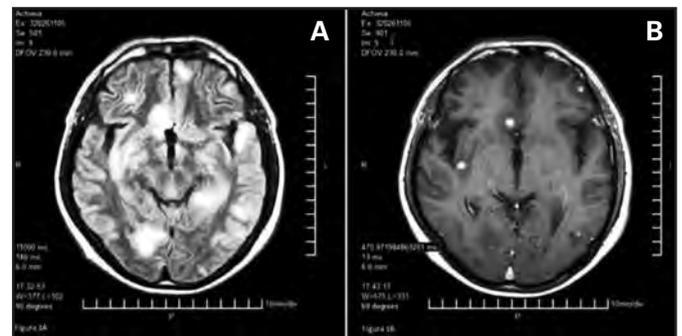


Figura 1 – A - Ressonância nuclear magnética demonstrando lesões nodulares difusas em *Flair*. B - Ressonância nuclear magnética demonstrando lesões nodulares difusas, realçadas por contraste em T1.



Figura 2 – Ressonância nuclear magnética da coluna cervical, demonstrando lesão única, realçada por contraste em T1.

cluir etiologia embólica das lesões, com resultado normal. Biópsia esteriotáxica das lesões não foi realizada devido à indisponibilidade da técnica nessa instituição. Sorologias para toxoplasmose e citomegalovírus IgM foram negativas.

Considerando que a busca etiológica pelas lesões cerebrais foi negativa, e em vista do passado recente de quadro de tuberculose pulmonar apresentado pelo paciente, optou-se por iniciar tratamento de prova com dexametasona (12 mg) por dia, por via venosa, por um mês, com redução progressiva após o primeiro mês. O tratamento com RHZE foi mantido. O paciente apresentou melhora significativa da plegia, parestesia e incontinência fecal após início do corticosteroide, porém permaneceu com incontinência urinária. PCR DNA para *M. tuberculosis* no líquido foi negativo.

Tomografia computadorizada de crânio realizada após dois meses do quadro não evidenciou quaisquer alterações, sendo selado o diagnóstico de reação paradoxal após início de medicamentos para tratamento de tuberculose.

DISCUSSÃO

A reação paradoxal não é um fenômeno raro³. Em algumas séries de casos, é identificada em 6% a 30% dos pacientes recebendo tratamento para tuberculose³, tanto em imunocompetentes como em imunodeprimidos⁵⁻⁷, apesar de ser mais frequente nos últimos⁷. Em contraste, o diagnóstico da reação paradoxal permanece um desafio, principalmente por não existirem testes confiáveis que o corroborem³.

Também é conhecido que a reação paradoxal se desenvolve mais comumente quando a manifestação inicial ocorre em área extrapulmonar, com ou sem envolvimento pulmonar concomitante⁴. Como a reação paradoxal pode depender do sistema imune, uma reação exagerada pode provocar lesão importante ao tecido afetado⁸.

Para auxiliar no diagnóstico, pode-se comparar os resultados do teste tuberculínico^{3,7} e da contagem de linfócitos³ no diagnóstico inicial da tuberculose e no diagnóstico da reação paradoxal. Ambos tendem a aumentar, sendo que o teste tuberculínico pode apresentar um resultado fortemente positivo, mesmo se negativo inicialmente³. No presente caso não houve aumento significativo na contagem de linfócitos, e o teste tuberculínico não foi realizado.

Uma série de casos identificou como locais mais acometidos em imunocompetentes linfonodo e sistema nervoso central (SNC)⁹, ao contrário do que é demonstrado em imunodeprimidos, onde acometimento do SNC aparece em, aproximadamente, 4% dos pacientes¹⁰. A razão desta diferença não é conhecida. Em outra série de casos, na maioria dos pacientes (74,6%), a reação paradoxal se manifestou no local inicial da infecção (principalmente em sistema respiratório e SNC)³, ao contrário do que ocorreu no presente caso, o que eleva o grau de dificuldade diagnóstica.

O tratamento da reação paradoxal inclui intervenção cirúrgica e administração de corticosteroides³. O paciente foi mantido com o tratamento para tuberculose mesmo durante a exacerbação dos sintomas. A melhora significativa da sintomatologia ocorrida com a introdução do corticoide fala a favor do diagnóstico de reação paradoxal. O paciente foi mantido com dose de 12 mg de dexametasona por dia, por um mês, sendo feita retirada gradual da medicação após esse período.

CONCLUSÃO

Apesar de sua elevada prevalência, não existem revisões sistemáticas importantes sobre a reação paradoxal após o início de tratamento para tuberculose em imunocompetentes. Por isso, médicos que assistem estes pacientes devem ficar atentos às manifestações clínicas, ao diagnóstico diferencial e estar cientes que as reações podem ser intensas e deixar sequelas importantes, principalmente em adultos jovens. Mais estudos são necessários para definir melhor o diagnóstico, bem como as diretrizes terapêuticas mais efetivas.

REFERÊNCIAS

1. Silver CP, Steel SJ. Mediastinal lymphatic gland tuberculosis in Asian and coloured immigrants. *Lancet* 1961;i:1254-6.
2. Chloremis CD, Padiatellis C, Zoumboulakis D, et al. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1955;72(4):527-36.
3. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):803-9.
4. Cheng VC, Yam WC, Woo PC. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(10):597-602.
5. Al Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90(4):211-4.
6. Memish ZA, Mah MW, Mahmood SA, et al. Clinico-diagnostic experience with tuberculous lymphadenitis in Saudi Arabia. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(3):137-41.
7. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.
8. Cheng VC, Yuen KY, Wong SS, et al. Immunorestitution diseases in patients not infected with HIV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(6):402-6.
9. Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: a comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977;58(4):171-9.
10. Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(4):370-5.