

Hipersensibilidade a lamivudina em paciente infectada pelo HIV: relato de caso

Lamivudine's hypersensitivity in an HIV infected patient: case report

Vitor R. G. A. Valviessa¹, Leonardo I. de Pinho¹, Rodrigo F. Freitas², Andrea G. Varon², Alberto S. Lemos³

RESUMO:

Importância do problema: Relatar um caso de hipersensibilidade à lamivudina, droga considerada segura e antirretroviral indicado como de primeira linha para início de tratamento para pacientes infectados pelo HIV. **Comentários:** É relatado o caso de paciente infectada pelo HIV que evoluiu com farmacodermia associada à terapia antirretroviral (TARV) utilizando tenofovir, lamivudina e efavirenz. Inicialmente, a hipersensibilidade foi atribuída ao efavirenz, pela maior incidência de eventos desta natureza com este medicamento e este foi substituído por fosamprenavir/ ritonavir. Apesar da substituição, paciente desenvolveu síndrome de Stevens-Johnson. Foi hospitalizada e iniciou novo esquema, com introdução de droga a droga, com atazanavir/ritonavir, seguido de zidovudina e lamivudina, desenvolvendo manifestação de eritema multiforme após a última droga, sendo esta considerada a responsável pela hipersensibilidade.

Palavras-chave: Lamivudina. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. HIV. Hipersensibilidade.

ABSTRACT:

Relevance: To report a case of hypersensitivity to lamivudine, a medicine that is considered safe and is indicated as part of the initial therapy for HIV infected patients. **Comments:** It is reported the evolution of an HIV patient who developed a drug eruption due to the following antirretroviral therapy: tenofovir, lamivudine and efavirenz. It initially was attributed to efavirenz, due to its higher incidence in these adverse reactions and it was replaced by fosamprenavir/ritonavir. In spite of the replacement, the patient developed Stevens-Johnson's Syndrome. She was hospitalized and began a new therapy with atazanavir/ritonavir, followed by zidovudine and lamivudine and presented a drug reaction with the last one, which was considered to be the responsible for the hypersensitivity.

Keywords: Lamivudine. Antiretroviral Therapy, Highly Active. HIV. Hypersensitivity.

1. Residente de Infectologia do INI-FIOCRUZ RJ.
2. Infectologistas do INI-FIOCRUZ RJ.
3. Infectologista e coordenador da residência médica do INI-FIOCRUZ RJ.

CORRESPONDÊNCIA:
Vitor R. G. A. Valviessa
Instituto Nacional de Infectologia – INI
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ / RJ
Av Brasil, 4365, Manguinhos,
CEP 21040-900 - Rio de Janeiro RJ

Recebido em 24/03/2016
Aprovado em 28/03/2017

Introdução

O HIV é um vírus que infecta preferencialmente linfócitos TCD4. Isto ocasiona imunossupressão e inflamação crônica, tornando infectados mais suscetíveis a doenças oportunistas, infecções ou neoplasias.¹

De acordo com o Global Update AIDS de 2016 com dados de 2015, 36,7 milhões de pessoas vivem com o vírus HIV e destas, cerca de 17 milhões estão em tratamento antirretroviral.² Existe um decréscimo progressivo na mortalidade associada à doença (1,5 milhões de mortes em 2010 e 1,1 milhões de mortes em 2015), relacionado à maior acessibilidade ao tratamento.² Atualmente, a maioria dos consensos internacionais recomenda início de tratamento o mais precoce possível, por inúmeros benefícios advindos, inclusive para pacientes com CD4 > 500 células/mm³. No Brasil, o Ministério da Saúde publicou em 2013 o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV e recomendou o início de tratamento para pacientes com CD4 < 500 células/mm³ e em 2015, após revisão, também permitiu o início para todos os indivíduos infectados pelo HIV, sendo pioneiro dentre os países em desenvolvimento a adotar esta medida.³

Dentre os esquemas de TARV disponíveis, o de primeira linha, segundo o guia de recomendação brasileiro, consiste em fármacos das seguintes classes: 2 inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN). O protocolo brasileiro recomenda o início preferencialmente com o esquema que associa lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) e efavirenz (EFZ), devido à sua eficácia, ampla experiência de utilização e disponibilidade da formulação combinada em comprimido único diário, o que pode facilitar a adesão medicamentosa.³

Frente à imunodeficiência celular, pacientes infectados pelo HIV se tornam também mais suscetíveis a apresentar fenômenos de hiperesensibilidade.⁴ Os antirretrovirais mais envolvidos em tais reações são efavirenz, nevirapina, raltegravir e etravirina. Dentre os medicamentos que mais causam exantema e hiperesensibilidade com manifestações cutâneas, destacam-se o efavirenz, nevirapina e o abacavir.⁴ A lamivudina consiste em

ITRN considerado um medicamento relacionado relativamente a poucos eventos adversos. Foi descrita a ocorrência de hepatite medicamentosa em pacientes que a usaram de forma descontinuada.⁴ Devido a essa característica de segurança farmacológica, consiste no medicamento mais utilizado em esquemas de terapia antirretroviral, além de não ter interação com outros antirretrovirais.^{4,5,6} Outro benefício do uso deste medicamento é que a mutação relacionada à resistência a esta droga (M184V) reduz o fitness viral, sendo considerado benéfica a manutenção do medicamento mesmo em pacientes com a resistência à lamivudina.⁷

O objetivo deste relato é descrever um caso de reação de hipersensibilidade grave a um fármaco de ampla utilização e que é considerado seguro.

Relato de caso

Paciente feminina, 50 anos, portadora de HIV/AIDS e retocolite ulcerativa, acompanhada ambulatorialmente em serviços de gastroenterologia e de infectologia. Apresentava boa condição imunológica e clínica, não tendo iniciado terapia específica devido às recomendações vigentes à época (2013). Fazia uso de mesalazina para tratamento de retocolite ulcerativa. Após cinco meses de uso de mesalazina, apresentou queda na contagem de LT CD4+ de 669 para 315 células/mm³. Negava quaisquer sintomas sugestivos de doenças oportunistas pelo HIV.

Foi iniciada TARV com tenofovir, lamivudina e efavirenz. Cinco dias após, a paciente apresentou lesões cutâneas eritematosas, máculo-papulares, difusas e pruriginosas, sendo diagnosticada com eritema multiforme possivelmente induzido por medicamentos. Devido à maior incidência de exantema relacionado ao efavirenz, este medicamento foi suspenso.⁴

Após 15 dias da suspensão, reiniciou esquema antirretroviral com tenofovir, lamivudina e fosamprenavir com ritonavir. Optou-se por iniciar este inibidor de protease devido ao diagnóstico prévio de retocolite ulcerativa, com maior possibilidade de intolerância ao lopinavir. A paciente apresentou novamente hiperesensibilidade, após 10 dias, manifestando-se com lesões cutâneas eritematosas e algumas vesículas associadas, restritas ao tronco e membros superiores, obtendo o diagnóstico de

síndrome de Stevens-Johnson. Evoluiu com melhora clínica após cinco dias da suspensão dos medicamentos e uso de anti-histamínico.

Frente à possibilidade de hipersensibilidade ao tenofovir, de acordo com a incidência de efeitos adversos, esta foi hospitalizada para introdução escalonada de drogas a cada três dias do seguinte esquema: atazanavir com ritonavir, zidovudina e lamivudina.⁴ Apresentou eritema em membros superiores e face após introdução de lamivudina, embora não tenha sido realizado teste de hipersensibilidade ao medicamento (figura 1). Obteve-se, então, o diagnóstico de provável hipersensibilidade à lamivudina, sendo esta droga suspensa e prontamente substituída por tenofovir.

A paciente obteve alta hospitalar com tenofovir, zidovudina e atazanavir com ritonavir, tendo boa tolerância ao esquema e boa adesão. Encontra-se estável do ponto de vista, com carga viral indetectável após três meses deste tratamento. Encontra-se em acompanhamento no ambulatório, sem internações desde então, com exames mais recentes, aproximadamente três anos após o evento descrito mostrando linfócitos T CD4 de 1083 células/mm³, 41,1% e quantificação viral do RNA do vírus HIV com menos de 40 cópias/ml.



Figura 1: Imagem fotográfica de lesões em face decorrentes de hipersensibilidade à lamivudina (3TC)

Discussão

O relato deste caso torna-se importante, frente à escassez de relatos de reações adversas graves ao fármaco citado. Há poucas citações de exantema decorrentes do uso da lamivudina. Segundo a monografia do medicamento, reações gastrointestinais são os eventos adversos mais frequentes.⁸ Na literatura, há apenas três relatos de caso de efeitos colaterais a este medicamento.^{9,10,11} Dentre estes, apenas um relato ocorreu em paciente infectado pelo vírus HIV.¹⁰ Um desses relatos é intitulado como hipersensibilidade à entricitabina e à lamivudina, mas o paciente apenas foi tratado com a primeira droga.¹⁰

Os outros trabalhos publicados que incluem no título uma reação adversa à lamivudina descreveram rabdomiólise pelo uso de lamivudina em um paciente infectado por hepatite B e erupção icctiforme em um paciente infectado por hepatite B.^{11,12}

A lamivudina é um medicamento considerado seguro do ponto de vista farmacológico, com poucos relatos de reações adversas, sendo, por isso, um dos ITRN mais utilizado nos esquemas de terapia antirretroviral.^{3,4} Cabe ressaltar que a mutação que confere resistência ao medicamento, a M184V, reduz o fitness viral.⁷

Ao analisar a descrição deste relato de caso, percebe-se que, à época, em 2013, ainda não era oferecida a terapia antirretroviral a todos os infectados pelo HIV. O diagnóstico da hipersensibilidade foi relacionado à lamivudina em decorrência da introdução gradativa da droga, apesar de não ter sido realizado teste de hipersensibilidade cutânea, o que poderia embasar mais firmemente a associação. Uma das possíveis justificativas para o subdiagnóstico é o relato de reações adversas associadas a outros medicamentos, como o efavirenz, serem mais frequentes. Em certos eventos adversos, todo o esquema terapêutico é modificado e o diagnóstico da droga incriminada na hipersensibilidade não é realizada.⁹

O esquema antirretroviral escolhido para a paciente não é o esquema preferencial utilizado. Optou-se pela associação zidovudina (AZT) e tenofovir (TDF), tendo em vista serem drogas mais seguras entre os medicamentos da mesma classe.⁴ Dentre os inibidores de protease (IP) disponíveis, o atazanavir/ritonavir é um dos medicamentos mais utilizados e possui algumas reações adversas conhecidas, como a hiperbilirrubinemia indireta e icterícia, mas não se associa tão frequentemente a efeitos gastrointestinais quanto o lopinavir/ritonavir, que poderia interferir no controle de sua doença inflamatória intestinal. Não foram utilizados medicamentos de outras classes, tendo em vista serem reservados para terapias de resgate em nosso país.³

Após três anos de uso do mesmo medicamento sem apresentar qualquer reação adversa e com bom controle virológico (carga viral se manteve indetectável e LT CD4+ > 1000 células/mm³), o resultado apresentado por este esquema pode ser considerado satisfatório. Torna-se justificável o relato deste caso, tendo em vista haver poucos relatos de hipersensibilidade grave relacionados a esta droga na literatura.

Conclusões

Este relato de caso é importante por alertar-nos sobre a possibilidade de hipersensibilidade a um medicamento considerado seguro e pouco descrito em eventos adversos. A lamivudina é o medicamento mais utilizado nos esquemas de terapia antirretroviral. Deve-se atentar para a possibilidade de haver outros eventos relacionados a este medicamento, já que muitos casos são subdiagnosticados.

Referências

1. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, Gaub J, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*. 1989; 299(6692):154-7.
2. Global AIDS Update. UNAIDS. 2016. p. 1-16.
3. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, 2013, revisado em 2015.
4. Fernandez-Monteiro, JV; Eugenia, E; Barreiro, P; Labarga, P, Soriano, V. Antiretroviral drug-related toxicities - clinical spectrum, prevention, and management. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12:697-707.
5. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 826-32.
6. Oreagba IA, Usman SO, Olayemi SO, Oshikoya KA, Opanuga O, Adeyemo TA, et al. Pharmacoepidemiology of antiretroviral drugs in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *Ghana Med J*. 2014;48:194-203.
7. Diaz RS. Guia para o manuseio de resistência antirretroviral. Permanyer Brasil Publicações. São Paulo, 2011.
8. Monografia do medicamento em https://www.viivhealthcare.com/media/67923/3TC_PM-2013-06-06.pdf [acesso em: 20/09/2016].
9. Sachdeva RK, Sharma A, De D, Malhi J, Rewari BB, Singh S, Varma S. Lamivudine-induced skin rash remains an underdiagnosed entity in HIV: A case series from a single center. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2016;15:153-8.
10. Loulergue P, Mir O. Hypersensitivity to lamivudine and emtricitabine. *Curr HIV Res*. 2012;10:620-3.
11. Kaptanoglu AF, Kutluay L. Ichthyosiform eruption associated with lamivudine in a patient with chronic hepatitis-B infection. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1237-8.
12. Kim SK, Kim SR, Imoto S, Tohyama M, Otono Y, Tamura T. Rhabdomyolysis due to lamivudine re-administration in a patient with HBV related hepatic failure caused by interruption of lamivudine and adefovir. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24:535-6.