ARTIGO DE REVISÃO *REVIEW ARTICLE*

Reacções adversas a antiretrovirais na criança

Estudo retrospectivo 1992-2003

/ **Carla Santos** [1, 2]
/ **Sara Martins** [1]
/ **José G. Marques** [1]
/ **Filipa Prata** [1]
/ **Ana Mouzinho** [1]
/ **Paula Valente** [1]

[1] Unidade de Infecciologia Pediátrica – Clínica Universitária de Pediatria do Hospital Santa Maria

[2] Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Cascais

Correspondência:
José Gonçalo Marques
Unidade de Infecciologia Pediátrica, Piso 9
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-028 LISBOA
Tel: 217805088
E-mail: jg.marques@hsm.min-saude.pt

/ Resumo

Introdução: A utilização de novos esquemas terapêuticos nas crianças infectadas por vírus da imunodeficiência humana (VIH) prolonga significativamente a sua sobrevivência, pelo que a toxicidade dos antiretrovirais ganha uma importância crescente no tratamento destes doentes.

Objectivo: Avaliar a incidência e caracterizar as reacções adversas da terapêutica antiretroviral em crianças infectadas por VIH.

Material e métodos: Estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos das crianças com infecção por VIH sob terapêutica antiretroviral.

Resultados: das 48 crianças incluídas no estudo, 31 (65%) são do sexo feminino, 30 (62%) são de raça caucasiana e apresentam uma idade média de seis anos. As reacções adversas encontradas foram: Zidovudina – anemia, 4/43; Nevirapina – Stevens-Johnson, 1/11; Indinavir – litíase renal, 1/3 e efeito retinóide-like, 1/3; Ritonavir – intolerância gastro-intestinal, 3/19; solução de Lopinavir / Ritonavir – reacção dissulfiram-*like*, 1/19; didanosina – exantema, 1/42 e elevação da amilase pancreática, 2/42; nelfinavir – diarreia grave, 1/44. Observou-se ainda dislipidémia, 13/48, hiperlactatémia, 4/48 e aumento da gama-glutamil transpeptidase, 3/48, que não foram associadas a um antiretroviral específico. Em 11 de 35 casos a reacção adversa obrigou à suspensão do fármaco, após o que se verificou a remissão do quadro, em todos.
Não se encontrou relação da ocorrência de reacções adversas com a raça ou com a idade de início da terapêutica antiretroviral na criança.

Conclusões: Metade das crianças apresentou pelo menos uma reacção adversa a um antiretroviral. A toxicidade dos antiretrovirais condiciona de forma significativa a terapêutica das crianças com infecção por VIH, sem contudo pôr em causa os benefícios da sua utilização.

/ Palavras-chave: vírus da imunodeficiência humana; terapêutica antiretroviral; reacções adversas.

/ Abstract

Introduction: The use of new therapeutic regimens in human immunodeficiency virus (HIV) - infected children has greatly improved survival. Simultaneously antiretroviral toxicity is an increasingly important issue in the management of these patients.

Objective: To evaluate the incidence of adverse events attributed to antiretroviral therapy in HIV- infected children.

Methods: Retrospective study with review of clinical data from HIV – infected children under antiretroviral therapy.

Results: In our study, 31 (65%) of the 48 children were female, 30 (62%) were caucasian, and the median age was 6 years. The adverse events reported were: Zidovudine – anaemia, 4/43; Nevirapine – Stevens-Johnson syndrome, 1/11; Indinavir –renal lithiasis, 1/3 and retinóide-like effect, 1/3; Ritonavir - gastro-intestinal intolerance, 3/19 and Ritonavir/Lopinavir solution - dissulfiram-like reaction, 1/19; didanosine – rash, 1/42 and increase in serum pancreatic amylase, 2/42; nelfinavir – severe diarrhoea, 1/44. Besides this, we detected dislipidemia, 13/48, hyperlactatemia, 4/48 and increases in serum gamma-glutamyl transferase, 3/48, wich could not be associated to a specific antiretroviral. In 11 out of 35 cases the adverse reaction led to the suspension of the medication, after what the clinical manifestations disappeared, in all cases.
We did not find any relation between the occurrence of the adverse events and the race of the children, nor between such effects and their age when they began antiretroviral therapy.

Conclusions: Half of the children presented at least one adverse reaction. Therapeutics of HIV infected children is strongly conditioned by antiretroviral toxicity, however, this doesn't outweigh the advantages of its use.

/ Keywords: *human immunodeficiency virus; antiretroviral therapy; adverse events.*

/ Introdução

A utilização de novos esquemas terapêuticos, nomeadamente a introdução da terapêutica antiretroviral (TARV) de alta eficácia (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), com combinação de pelo menos três fármacos, nas crianças infectadas por vírus da imunodeficiência humana (VIH), tem levado a reduções significativas da sua morbilidade e mortalidade[1-4]. Com o consequente prolongamento da sobrevivência destas crianças, a toxicidade dos antiretrovirais (ARV) ganha uma importância crescente no tratamento destes doentes[1] mas são escassos os estudos sobre este tema em idades pediátricas.
Até Janeiro de 2004, foram utilizados na nossa Unidade 11 ARVs agrupados em três diferentes classes de antiretrovirais: inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTRs) – zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), stavudina (d4T), lamivudina (3TC) e tenofovir; inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTRs) – nevirapina (NVP) e efavirenze; inibidores da protease (IPs) – nelfinavir (NFV) ritonavir (RTV), lopinavir / ritonavir (LPV/RTV) e indinavir (IDV).
Apesar de nem sempre ser fácil distinguir entre efeitos da infecção por VIH e dos fármacos, estão já bem estabelecidas algumas reacções adversas (RA) aos ARVs, que incluem: disfunção mitocondrial (acidose láctica, toxicidade hepática, pancreatite e neuropatia periférica); alterações metabólicas (como maldistribuição adiposa, hiperlipidémia, hiperglicémia e insulinorresistência, osteopénia, osteoporose e osteonecrose); alterações hematológicas por supressão fármaco-induzida da medula óssea (anemia, neutropénia e trombocitopénia); e

reacções alérgicas (exantemas e respostas de hipersensibilidade)[2].
A/estavudina/ e todos os IP utilizados parecem causar alterações do perfil lipídico, com rápido desenvolvimento de dislipidémia e hiperlipidémia marcada e mantida[5,6]. Os INTRs por seu lado são responsáveis, através de um mecanismo de toxicidade mitocondrial, por um grupo de reacções que englobam a acidémia láctica e a esteatose hepática (sobretudo ddI, d4T e ZDV)[1,7].
Para alguns dos ARVs é conhecida a taxa de RA esperada. São exemplo: toxicidade medular, com anemia e/ou granulocitopénia, em 5 a 10% dos doentes medicados com ZDV[1,8]; elevação da amilase pancreática em 1 a 6% dos medicados com ddI[1]; reacções cutâneas graves como a síndrome de Stevens-Johnson apresentam uma incidência de cerca de 0,3% em doentes tratados com NVP[9]; nefrolitíase ocorre em 4% dos doentes medicados com IDV[2].
Este estudo pretendeu avaliar a incidência e caracterizar as RA da TARV em crianças infectadas pelo VIH, seguidas na nossa Unidade de Infecciologia Pediátrica (UIP).

/ Material e métodos

Foi efectuado um estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos das crianças com infecção por VIH seguidas na UIP e sob TARV, no período compreendido entre 1992 e 2003 (12 anos). Em cada processo clínico foram recolhidos os seguintes dados: idade actual, de início da TARV e à data da reacção adversa, sexo, raça, terapêutica efectuada e caracterização das RA registadas; hiperlactatémia (lactato sérico > 2,1 mmol/L); e elevação enzimática sérica quando superior a duas vezes o limite superior dos valores de referência.
A análise descritiva dos dados foi realizada em suporte informático (Microsoft Excell® 2000). Aplicou-se o teste do qui-quadrado para comparação das variáveis qualitativas, utilizando o programa estatístico SPSS 12.0®. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

/ Resultados

Foram incluídas no estudo 48 crianças, 31 (65%) do sexo feminino, 30 (62%) de raça caucasiana e 18 de raça negra (38%). À data do estudo a idade mediana das crianças era de 6,0 anos variando entre 1 e 18 anos, média 6,0 anos (desvio-padrão ± 4). (figura 1). A idade mediana das crianças no início da TARV era de 10,2 meses, variando entre 1 mês e 14 anos.
Houve 35 RA registadas. Ocorreram reacções para fármacos das três classes utilizadas: INTRs - ZDV, ddI; INNTRs – NVP e IPs – IDV, RTV, LPV, NFV. No quadro I estão representadas as RA verificadas por fármaco ARV.
As RA a ARVs registadas ocorreram em 24 (50%) das 48 crianças. Das crianças que apresentaram reacções, 14 eram caucasianas e 10 negras (figura 2), não se tendo encontrado associação entre a incidência da RA e a raça ($p > 0,05$; teste do qui-quadrado).
Vinte e cinco crianças iniciaram terapêutica ARV com menos de um ano de idade (figura 3), tendo as restantes iniciado a terapêutica acima do ano de idade. Não se encontrou relação entre a idade de início da terapêutica e a incidência de RA ($p > 0,05$; teste do qui-quadrado).

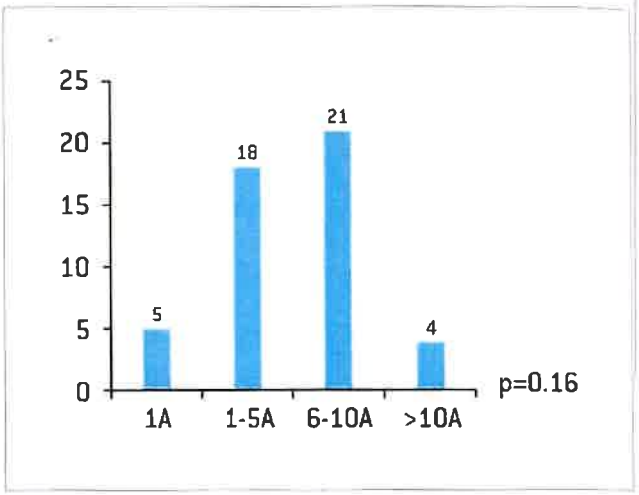


Figura 1: Distribuição por Idade. (Abreviaturas: RA – reacção adversa)

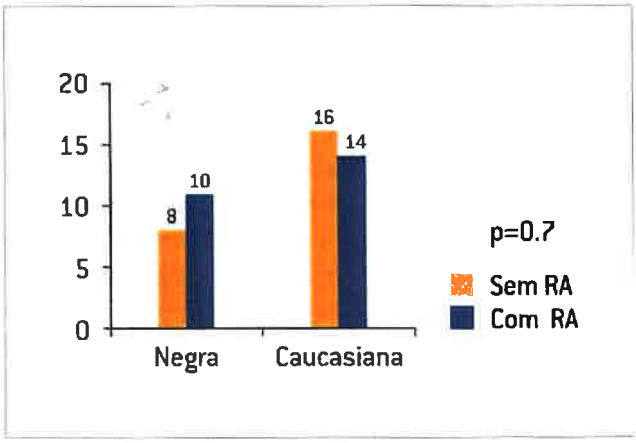


Figura 2: Reacção Raça / Incidência RA. (Abreviaturas: RA – reacção adversa)

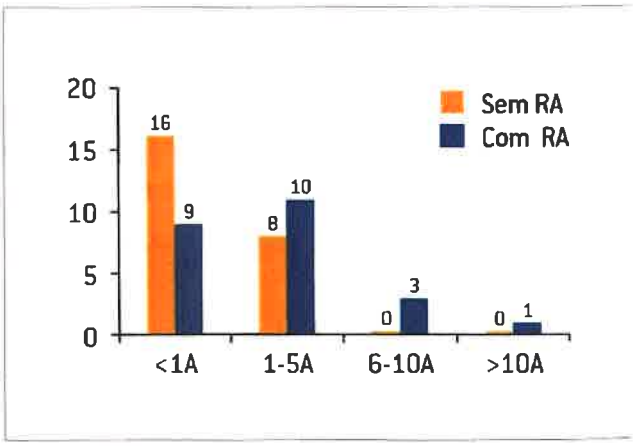


Figura 3: Relação Idade início ARV / Incidência RA.
(Abreviaturas: ARV – antiretroviral; RA – reacção adversa)



Figura 4: Encravamento ungueal.

Quatro de 43 crianças (9%) medicadas com ZDV apresentaram anemia, associada a neutropénia em dois casos, todos os casos ocorreram após três meses de terapêutica; em dois dos casos suspendeu-se o fármaco e nos outros dois reduziu-se a dose efectuada.

Nas 11 crianças tratadas com NVP, verificou-se um caso de Síndrome de Stevens-Johnson, duas semanas após o seu início e que condicionou a sua suspensão. O escalonamento da dose da NVP tinha sido respeitado.

Das três crianças medicadas com IDV, duas tiveram RA que motivaram a sua suspensão: um caso de litíase renal bilateral, três meses após o início do tratamento e um caso de efeito retinóide-*like*, com um quadro exuberante de encravamento ungueal (figura 4), após quatro meses de terapêutica com IDV.

Ocorreu intolerância gastro-intestinal, em três das 19 crianças (16%) medicadas com RTV, que obrigou à suspensão da terapêutica em duas (10,5%). O quadro surgiu sempre nas primeiras duas semanas de terapêutica e tendo sido respeitado o escalonamento da dose.

A solução alcoólica de LPV / RTV, originou um quadro de reacção dissulfiram-*like* associada à co-administração de ceftriaxona, o que veio a motivar a substituição da solução por cápsulas.

Nas 42 crianças medicadas com ddI, foram diagnosticados um caso de exantema, e dois casos de elevação sérica da amilase pancreática, respectivamente na primeira semana e após um mês do início deste ARV. Os três casos levaram à suspensão do fármaco.

Uma das 44 crianças medicadas com NFV surgiu com diarreia grave imediatamente após o início da terapêutica, o que motivou a sua suspensão.

Observou-se ainda dislipidémia em 13/48 crianças, hiperlactatémia em 4/48 crianças e aumento da gama-glutamil transpeptidase (GGT) em 3/48 crianças, que não foram associadas a um antiretroviral específico. Nos 13 casos de dislipidémia, em todos, o esquema terapêutico incluia um IP, associado a d4T em 8/13 casos e associado a ddI em 3/13 casos. As crianças que apresentaram hiperlactatémia estavam todas medicadas com dois INTRs: ddI associada à d4T em duas e ddI associada à ZDV nas outras duas crianças. Num caso, a gravidade do quadro, com acidose láctica, motivou a suspensão dessa terapêutica.

As RA motivaram a suspensão do fármaco em 12 casos, a redução da dose em dois casos e a substituição da sua formulação terapêutica em um caso.

Em todos os casos de alterações das provas de função hepática foi excluída coinfecção, nomeadamente pelos vírus da Hepatite B e C.

/ Discussão e conclusões

A elevada incidência de RA aos ARVs encontrada, que afectou metade das crianças tratadas, pode ser justificada pelo longo período de seguimento de muitas destas crianças, algumas desde 1992. Contudo, se analisarmos a incidência de reacções por fármaco e excluirmos o IDV (pois só foi utilizado em três crianças), a maior percentagem de RA foi de 16% ao RTV.

As RA obtidas estão de acordo com o padrão conhecido e melhor descrito nos adultos. É excepção a reacção dissulfiram-*like* por ceftriaxona associada à solução oral (alcoólica) de LPV/RTV que não encontrámos descrita. Contudo, esta reacção foi referida para algumas cefalosporinas em doentes que ingerem álcool[11]. Está também documentada para a solução alcoólica de RTV, uma reacção deste tipo[12].

Existe um estudo em crianças que apresenta uma incidência de intolerância gastro-intestinal associada à terapêutica com RTV de

QUADRO I – FÁRMACO ARV E INCIDÊNCIA RA

ARV	Reacção Adversa	Incidência
ZDV	Anemia	2/43 (4,5%)
	Anemia e neutropénia	2/43 (4,5%)
NVP	Stevens-Johnson	1/11 (9%)
IDV	Litíase renal	1/3 (33%)
	Efeito retinoide-like	1/3 (33%)
RTV	Intolerância gastro-intestinal	3/19 (16%)
LPV / RTV Solução oral	Reacção dissulfiram-*like*	1/19 (5%)
ddI	Exantema	1/42 (2%)
	Elevação amilase	2/42 (5%)
NFV	Diarreia grave	1/44 (2%)

Abreviaturas: ARV - antiretroviral; ddI – Didanosina; IDV – Indinavir; LPV – Lopinavir; NFV- Nelfinavir; NVP - Nevirapina; RA - reacção adversa; RTV – Ritonavir; ZDV – Zidovudina.

98%, levando à suspensão do fármaco em 14%.[13] Outros registaram melhor tolerabilidade, sobretudo quando se cumpriu o escalonamento da dose inicial[2,14], o que é a prática da UIP. Contudo, no nosso estudo, a relativamente baixa incidência pode estar associada ao não registo no processo clínico da sintomatologia gastrintestinal bem tolerada. O mesmo raciocínio poderá explicar a relativamente baixa percentagem obtida de diarreia associada ao NFV.

A síndrome de Stevens-Johnson associada ao tratamento com NVP tem geralmente início nos primeiros 28 dias de terapêutica[15,16]. Tal como ilustrado pelo nosso caso, o cumprimento do escalonamento não parece evitar a ocorrência desta síndrome[16]. A litíase renal é das reacções adversas mais graves documentadas em doentes, adultos e crianças, medicados com IDV[2,17]. O IDV parece ser o único IP associado a um efeito retinóide-*like*, como quadros de encravamento ungueal, alopécia, secura da pele e mucosas[1].

Não foi possível atribuir a dislipidémia a um fármaco específico, atendendo a que houve utilização de múltiplas associações terapêuticas ao longo do tempo, mas verificámos que todas as 13 crianças estavam medicadas com um IP, associado a d4T em 63% dos casos.

Não se encontrou relação da ocorrência de reacções adversas com a raça ou com a idade de início da TARV da criança.

Quase um terço das RA motivaram a suspensão do fármaco. Apesar da potencial gravidade de algumas destas reacções, verificou-se em todos os casos a sua remissão após a suspensão do ARV.

O benefício da utilização dos novos esquemas terapêuticos ARVs nas crianças infectadas pelo VIH, nomeadamente na redução da morbilidade e mortalidade, sobrepõe-se ao risco de RA associadas a estes fármacos. No entanto é necessário manter uma vigilância apertada destas crianças para uma detecção precoce e intervenção atempada quando as reacções surgem.

/ Bibiografia

1. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.

2. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2004. Available at: htpp://aidsinfo.nih.gov. Acessed on 2005-02-09.

3. Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in HIV-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*, 2001. 108(1):116-22.

4. Dieterich D, Robinson P, Love J, Stern J. Drug-Induced Liver Injury Associated with the Use of Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors. *CID* 2004:38 (Suppl 2):S80 9.

5. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir, a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2003; 63(8):769-802.

6. Clotet B, Negredo E. HIV Protease Inhibitors and Dyslipidemia. AIDS Rev 2003;5:19-24.

7. Fleischer R, Boxwell D, and Sherman KE. Nucleoside Analogues and Mitochondrial Toxicity. Brief Report *CID* 2004;38:79-80.

8. Zidovudine Oral, Adverse Effects List and Discussion. Available at: http://www.medscape.com/druginfo. Acessed on 2003-06-13.

9. Pollard RB, Robinson P, Dransfield K. Safety Profile of Nevirapine, a NNRTI for the Treatment of HIV Infection. *Clinical Therapeutics* 1998. 20(6):1071-92.

10. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company: 387-98.

11. Bardsley-Elliot A, Plosker GL. Nelfinavir - An Update on its Use in HIV Infection. Drugs 2000; 59 (3):581-620.

12. Stockley IHP. Alcohol interactions in Stockley ed. Drug Interactions. 3rd Ed. Blackwell Scientific Publication Oxford 1994: 15-45.

13. 1Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with HIV infection. *Pediatrics*, 1998,101 (3Pt1): 335-43.

14. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al, for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced children with HIV infection. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21(2): 119-25.

15. AIDSinfo Drugs Database – Nevirapine. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/. Acessed on 2003-07-02.

16. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC. Nevirapine and the risk of Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15 (14): 1843-8.

17. Hirsch MS, Steigbigel RT, Staszewski S, McMahon D, Fischl MA, Hirschel B, et al. Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Indinavir-Based Therapy in Protease Inhibitor-Naive Adults with Advanced HIV Infection. HIV/AIDS *CID* 2003;37: 1119-24.