

# 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. Valviesso<sup>1</sup>, Leonardo I. de Pinho<sup>1</sup>, Rodrigo F. Freitas<sup>2</sup>, Andrea G. Varon<sup>2</sup>, Alberto S. Lemos<sup>3</sup>

### 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. Valviesso  
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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

Frente à imunodeficiência celular, pacientes infectados pelo HIV se tornam também mais suscetíveis a apresentar fenômenos de hiperesensibilidade.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>4,5,6</sup> 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.<sup>7</sup>

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/mm<sup>3</sup>. 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.<sup>4</sup>

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.<sup>4</sup> 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/mm<sup>3</sup>, 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.<sup>8</sup> Na literatura, há apenas três relatos de caso de efeitos colaterais a este medicamento.<sup>9,10,11</sup> Dentre estes, apenas um relato ocorreu em paciente infectado pelo vírus HIV.<sup>10</sup> Um desses relatos é intitulado como hipersensibilidade à entricitabina e à lamivudina, mas o paciente apenas foi tratado com a primeira droga.<sup>10</sup>

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 icteriforme em um paciente infectado por hepatite B.<sup>11,12</sup>

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.<sup>3,4</sup> Cabe ressaltar que a mutação que confere resistência ao medicamento, a M184V, reduz o fitness viral.<sup>7</sup>

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.<sup>9</sup>

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.<sup>4</sup> 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.<sup>3</sup>

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/mm<sup>3</sup>), 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](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.