



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações dermatológicas associadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV): uma revisão de literatura

Kamila Magalhães Sampaio

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Sampaio, Kamila Magalhães

S192 Manifestações dermatológicas associadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes Infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): uma revisão de literatura / Kamila Magalhães Sampaio. Salvador: 2013.
38 p.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ivonise Follador.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia,
Salvador, 2013.

1. Agentes antirretrovirais – efeitos colaterais. 2. Manifestações cutâneas. I. Follador, Ivonise. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.5:615.26



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações dermatológicas associadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV): uma revisão de literatura

Kamila Magalhães Sampaio

Professor orientador: **Ivonise Follador**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Monografia: *Manifestações dermatológicas associadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV): uma revisão de literatura*, de **Kamila Magalhães Sampaio**.

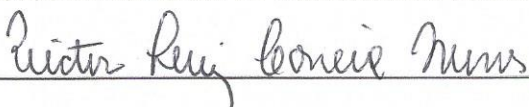
Professor orientador: **Ivonise Follador**

COMISSÃO REVISORA

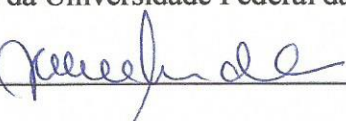
- **Ivonise Follador** (Presidente), Coordenadora e Médica Preceptora do Programa de Residência Médica do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

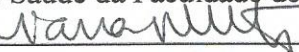
- **Victor Luiz Correia Nunes**, Professor Auxiliar do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo**, Professora Assistente da Universidade Federal da Bahia e Chefe do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Liana Rodrigues Netto**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

Membro suplente

Ney Cristian Amaral Boa Sorte, Médico Pediatra e Pesquisador do Centro de Pesquisas Fima Lifshitz da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Aos Meus Pais, Carlos Sampaio e
Loudes Magalhães

SUMÁRIO

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. Resumo	4
II. Abstract	5
III. Introdução	6
IV. Objetivos	8
V. Materiais e Métodos	9
VI. Fundamentação Teórica	10
VI.1. Epidemiologia do HIV	10
VI.2. A infecção pelo Vírus e os Medicamentos	11
VII. Resultados	14
VII.1. Síndrome da Lipodistrofia	14
VII.2. Síndrome da Reconstituição Imune	16
VII.3. Efeito Similar aos Retinoides Orais	17
VII.4. Efeitos Adversos dos Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos	18
VII.4.1. Zidovudina	18
VII.4.2. Didanosina	19
VII.4.3. Estavudina	19
VII.4.4. Lamivudina	19
VII.4.5. Abacavir	19
VII.4.6. Emtricitabina	20
VII.4.7. Zalcitabina	21
VII.4.8. Tenofovir	21
VII.5. Efeitos Adversos dos Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos	21
VII.5.1. Efavirez	22
VII.5.2. Nevirapina	22

VII.5.3.	Delavirdina	23
VII.5.4.	Etravirina	23
VII.6.	Efeitos Adversos dos Inibidores de Protease	24
VII.6.1.	Atazanavir	24
VII.6.2.	Darunavir	24
VII.6.3.	Fosamprenavir	24
VII.6.4.	Indinavir	25
VII.6.5.	Lopinavir	25
VII.6.6.	Ritonavir	26
VII.6.7.	Saquinavir	26
VII.6.8.	Nelfinavir	26
VII.6.9.	Tipranavir	26
VII.7.	Efeitos Adversos dos Inibidores de Fusão	27
VII.7.1.	Enfuvirtida	27
VII.7.2.	Maraviroc	27
VII.8.	Efeitos Adversos dos Inibidores da Integrase	28
VII.8.1.	Raltegravir	28
VIII.	Conclusões	29
IX.	Referências Bibliográficas	31

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
TARV	Terapia Antirretroviral
SIRI	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune
SRI	Síndrome da Reconstituição Imune
Pubmed	<i>Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
IL-2	Interleucina 2
IL-12	Interleucina 12
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-10	Interleucina 10
ITRN	Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleosídeos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo
IP	Inibidor de Protease
IF	Inibidor de Fusão
II	Inibidor da Integrase
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SJS	Síndrome de Stevens Johnson
NET	Necrólise Epidérmica Tóxica
TMP/SMX	Trimetoprim/Sulfametoxazol
EBV	Epstein-Barr Vírus
CMV	Citomegalovírus
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
RNA	Ácido Ribonucleico
PEGA	Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

I. Resumo

Sampaio, KM. **Manifestações dermatológicas associadas ao uso da Terapia Antirretroviral em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV): uma Revisão de Literatura.** Salvador; 2013. Monografia de Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Introdução: Manifestações cutâneas associadas à infecção pelo HIV atingem até 90% dos pacientes durante a evolução da doença e, em muitos casos, aparecem como primeira manifestação da infecção. Com a introdução da Terapia Antirretroviral, os pacientes apresentaram melhora significativa da qualidade de vida, com aumento considerável da sobrevida. Entretanto, esses medicamentos trouxeram outras preocupações: alguns pacientes começaram a apresentar novas doenças dermatológicas ou piora de condições existentes, toxicidade às medicações, interações medicamentosas e farmacodermias. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre as manifestações dermatológicas mais comuns que estão relacionadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV. **Materiais e métodos:** Realizada revisão literária incluindo artigos originais, relatos de casos e revisões de literatura, publicados entre os anos de 2000 a 2012; considerando os periódicos indexados no PubMed, Scielo e Lilacs. **Conclusão:** Não há dúvidas de que a terapia antirretroviral é benéfica ao paciente com HIV, no entanto, o aparecimento de efeitos adversos como a síndrome de lipodistrofia, a síndrome de reconstituição imune, os efeitos similares aos retinoides orais e as farmacodermias trazem transtornos e podem contribuir para a desistência do tratamento, levando até mesmo à falha. É importante para os médicos saber identificar esses efeitos precocemente, possibilitando condutas mais efetivas aos pacientes.

Palavras-chave: agentes antirretrovirais – efeitos colaterais, manifestações cutâneas.

II. Abstract

Sampaio, KM. [**Dermatologic manifestations associated with use of Antiretroviral Therapy in patients infected with Human immunodeficiency virus (HIV): A Review of Literature**]. Salvador; 2013. Monograph for completion of course of medicine at the Faculdade de Medicina da Bahia of Universidade Federal da Bahia.

Introduction: Cutaneous manifestations associated with HIV infection reach up to 90% of patients during the course of the disease and, in many cases, appear as the first manifestation of infection. With the introduction of Antiretroviral Therapy, patients showed significant improvement in quality of life, with a significant increase in survival. However, these drugs have brought other concerns: some patients began to show new dermatological diseases or worsening of existing conditions, toxicity to medications, drug interactions and drug reactions. **Objectives:** To review the literature on the most common dermatological manifestations are related to the use of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Materials and methods:** A literature review was performed including original articles, case reports and literature reviews published between the years 2000 to 2012, whereas the journals indexed in PubMed, Lilacs and SciELO. **Conclusion:** There is no doubt that antiretroviral therapy is beneficial to patients with HIV, however, the occurrence of adverse effects such as lipodystrophy syndrome, immune reconstitution syndrome, effects similar to oral retinoid drug reactions and cause problems and may contribute to treatment withdrawal, even leading to failure. It is important for doctors to know how to identify these effects early, allowing more effective behaviors to patients.

Keywords: dermatologic side effects HAART, dermatology HAART manifestations, side effects HAART, dermatologic side effects HAART, immune reconstitution syndrome.

III. Introdução

As manifestações tegumentares associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) atingem até 90% dos pacientes durante a evolução da doença. Podem ser o primeiro sinal da infecção pelo vírus em pacientes que desconhecem sua condição sorológica. Portanto, o seu reconhecimento e diagnóstico permitem a instituição de medidas terapêuticas importantes para retardar a progressão da imunodeficiência. Os mecanismos da doença estão diretamente relacionados à história natural da infecção primária pelo HIV e/ou à contagem de linfócitos CD4+. O espectro de manifestações cutâneas incluem quadros infecciosos (bacterianos, fúngicos e virais) e não infecciosos (entre eles neoplasias e farmacodermias).^{1, 2, 3, 4, 5}

Após a elucidação dos meios pelos quais o HIV atinge os linfócitos T, foram desenvolvidas várias classes de medicamentos para combatê-lo. As principais drogas utilizadas na Terapia Antirretroviral (TARV) são: Inibidores de integrase, inibidores de CCR5 (co-receptor para o capsídeo viral), inibidores da protease, inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, e os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos.^{1, 6}

Estes esquemas reduzem a letalidade e morbidez da infecção pelo vírus, modificando o curso clínico das doenças oportunistas e autoimunes. Entretanto, em 10 a 25% dos doentes, a restauração do sistema imune provoca uma intensa reação contra infecções pré-existentes e manifestações atípicas por agentes oportunistas, com acentuada inflamação tecidual. O conjunto de parâmetros clínicos e laboratoriais resultantes dessa resposta inflamatória exacerbada tem sido denominado como síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI) ou síndrome da reconstituição imune (SRI). A piora clínica paradoxal de doença conhecida ou o aparecimento de nova afecção, depois do início dos antirretrovirais, caracteriza a síndrome.^{1, 2, 7}

Portanto, a introdução da TARV mudou o padrão das doenças dermatológicas comuns aos pacientes com HIV e trouxe outras preocupações. Apesar do decréscimo das infecções oportunistas, alguns pacientes começaram a apresentar novas doenças dermatológicas, ou piora de condições dermatológicas existentes, sendo esta parte da SRI. Além disso, surgiram outras complicações da TARV, incluindo toxicidade às medicações, interações medicamentosas e farmacodermias.^{1, 8, 9, 6, 10}

Nesse contexto de novas manifestações dermatológicas, exacerbações de doenças pré-existentes e reativação de infecções latentes em indivíduos infectados por HIV que já

estão em tratamento, faz-se necessário um estudo mais aprofundado sobre essas afecções, objetivando diagnóstico precoce e correto para realização de condutas mais efetivas e resolutivas para os doentes, além do estabelecimento de novas possibilidades terapêuticas.

IV. Objetivos

PRINCIPAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as manifestações dermatológicas mais comuns que estão relacionadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV.

SECUNDÁRIOS

Auxiliar, através desta revisão, os profissionais de saúde a reconhecerem precocemente os possíveis efeitos adversos, possibilitando condutas mais resolutivas e que promovam melhor qualidade de vida ao paciente.

V. Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão descritiva de literatura, embasada nas literaturas pesquisadas, que tenta fundamentar a importância das manifestações dermatológicas associadas ao uso da terapia antirretroviral em pacientes infectados por HIV. A revisão descritiva é uma avaliação, sem sistematização, de algumas publicações sobre determinado tema eleito pelo pesquisador, podendo incluir artigos, livros, teses, manuais, dentre outros. Para tanto, investigou-se documentos oficiais e artigos que dissertam sobre os efeitos adversos relacionados ao uso da terapia antirretroviral.

A busca de artigos foi feita em revistas indexadas pela bases de dados PubMed (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os descritores usados foram: “dermatology HAART manifestations”, “side effects HAART”, “dermatologic side effects HAART”, “immune reconstitution syndrome”, “manifestações dermatológicas da terapia antirretroviral”, “efeitos adversos antirretrovirais” e “síndrome reconstituição imunológica”.

Os artigos foram selecionados a partir da variável de interesse.

A seleção foi realizada a partir da leitura dos artigos e manuais, encontradas nas bases de dados e nos portais do Ministério da Saúde, sendo selecionada apenas a literatura que atendia aos critérios de inclusão definidos neste estudo. Foram incluídos estudos publicados no período de 2000 a 2012.

Os critérios de inclusão foram: artigos de pesquisa em inglês, português ou espanhol que abordassem a temática proposta e que respondessem a pergunta do estudo; disponibilidade do texto completo em suporte eletrônico. Os critérios de exclusão foram: artigos de pesquisa em outras línguas.

Outra estratégia adotada foi a busca de publicações relacionadas ao tema no site do Ministério da Saúde.

Foram encontrados 27 artigos e as buscas foram realizadas no período de Julho a Agosto de 2012.

Após a coleta dos dados, foi feita a leitura de todo material e as principais informações foram compiladas. Posteriormente, foi realizada uma análise descritiva das mesmas buscando estabelecer uma compreensão e ampliar o conhecimento sobre o tema pesquisado e elaborar o referencial teórico.

VI. Fundamentação Teórica

VI.1. Epidemiologia do HIV

A epidemia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) continua a ser de longo alcance no mundo, estimou-se que 1,2 de milhão de americanos estavam infectados em 2007, sendo que as novas infecções ultrapassaram o número de mortes.¹¹ Regiões tropicais, incluindo África subsaariana, Caribe, América Latina, Índia e sudeste da Ásia respondem por mais de 80% das infecções por HIV no mundo.⁹

No Brasil, os primeiros casos de AIDS foram identificados no início da década de 1980, sendo os primeiros registros predominantemente envolvendo homossexuais adultos, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Depois de 30 anos, o país tem como panorama uma epidemia estável e concentrada em alguns subgrupos populacionais em situação de vulnerabilidade, como os usuários de drogas ilícitas, homossexuais do sexo masculino e mulheres profissionais do sexo.¹²

Segundo o Boletim Epidemiológico Aids e DST de 2011, divulgado pelo Ministério da Saúde, de 1980 a junho de 2011, no Brasil, foram notificados 608.230 casos de AIDS. Em 2010, foram notificados 34.218 novos casos, com taxa de incidência anual de 17,9 por 100.000 habitantes e razão de sexo de 1,7 novos casos em homens para cada caso em mulheres. O número de óbitos é alarmante: 241.469 óbitos tendo como causa básica a AIDS ocorreram de 1980 a 2010 e, em 2010, ocorreram 11.965 óbitos, com coeficiente bruto de mortalidade de 6,3 por 100.000 habitantes.¹²

Ao longo dos últimos 12 anos observa-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil, mas de acordo com as regiões, a taxa diminuiu na Região Sudeste e aumentou nas demais. Entretanto, a prevalência de infecção de HIV na população jovem apresenta tendência de aumento assim como a prevalência de infecção na população jovem homossexual. No Nordeste, o maior número de casos de AIDS, no período de 1980 a junho de 2011, encontra-se na Bahia, 19.290 casos, correspondendo a 24,5% do total de casos da região.¹²

Granjeiro et al. analisaram a magnitude e a tendência da epidemia do HIV nos municípios brasileiros com casos de AIDS registrados em três ou mais anos entre 2002-2006. Foram considerados municípios de grande magnitude os que apresentaram ocorrências de 20 ou mais casos de AIDS registrados em três ou mais anos no período de 2002-2006, e de pequena magnitude os que apresentaram entre 1 e 19 casos. Dos 1.910 municípios que

constituíram a população do estudo, observou-se uma taxa de incidência média anual de 24,9 casos por 100 mil habitantes. Além disso, 744 municípios apresentaram epidemias de grande magnitude, sendo que em 219 a tendência observada foi de crescimento, com variação média anual da taxa de incidência de 2,6 casos por 100 mil habitantes. Nos 1.166 municípios com epidemias de pequena magnitude, 928 apresentaram tendência de crescimento discreto ou de estabilização. Os municípios com ocorrências de grande magnitude com tendência de redução/estabilização concentraram-se nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Por outro lado, o grupo com tendência de crescimento concentrou-se nos municípios de médio porte populacional, nas regiões Norte e Nordeste.¹³

Dourado et al. publicaram, em 2006, um estudo a partir de bases de dados do Ministério da Saúde que caracterizavam a evolução temporal da AIDS nas macrorregiões brasileiras, de 1990 a 2003, observando que houve mudanças no perfil da morbi-mortalidade da epidemia de AIDS no Brasil, depois do acesso gratuito à Terapia Antirretroviral, representando importante impacto sobre a mortalidade por HIV/AIDS. Houve um incremento de 2,7 vezes no número de pacientes em uso da terapia de 1997 a 2003, verificando-se uma redução progressiva da mortalidade a partir de 1996, embora a incidência tenha permanecido em ascensão.¹⁴

Condições dermatológicas são, muitas vezes, as primeiras manifestações e pistas diagnósticas da infecção pelo HIV. O espectro clínico de doenças de pele nos pacientes infectados por esse vírus é vasto e mais de 90% dos pacientes devem desenvolver manifestações cutâneas em algum momento durante o curso da doença. As lesões cutâneas podem ser preditores clínicos da progressão da infecção, podendo ser, em alguns casos, as únicas manifestações da doença.¹⁵

VI.2. A infecção pelo Vírus e os Medicamentos

Os medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980, para impedir a multiplicação do vírus no organismo. Apesar de não matarem o vírus, ajudam a evitar o enfraquecimento do sistema imunológico, tornando seu uso fundamental para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida para os pacientes que têm AIDS.¹²

Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente as medicações para todos que necessitam do tratamento. Atualmente, existem 24 medicamentos, mais usados e citados,

divididos em cinco classes: inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, inibidores de protease, inibidores de fusão e inibidores da integrase.¹²

Os inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) atuam nesta enzima, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria, tornando-a defeituosa, impedindo a reprodução viral. São representados por: Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina e Emtricitabina.¹¹

Os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus. São eles: Efavirenz, Nevirapina, Etravirina e Delavirdina.¹⁶

Já os inibidores de protease (IP), representados pelo Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir e Tipranavir, atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.^{17,11}

A Enfuvirtida e o Maraviroc são inibidores de fusão (IF), que impedem a entrada do vírus na célula e, por fim, o Raltegravir é o inibidor da integrase (II), que é a responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano, inibindo, assim, a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.^{12,16}

Depois de vinte anos em uso, os medicamentos antirretrovirais continuam sendo a terapia padrão para os pacientes infectados pelo HIV e vários fatores se combinam para aumentar a nossa atenção à toxicidade dessas medicações: uma grande parte dos indivíduos infectados têm utilizado as mesmas, tornando-as comumente prescritas. A terapia atual não é curativa e requer múltiplos agentes, fazendo com que a maioria dos pacientes utilize mais de uma medicação por grande parte ou todo o resto da vida devido aos seus benefícios clínicos. Por fim, a gravidade da epidemia do HIV conduziu ao licenciamento acelerado de muitos agentes antirretrovirais, muitas vezes com muito pouco conhecimento sobre sua segurança em longo prazo e sobre os seus efeitos adversos.^{11,13}

Pacientes infectados pelo HIV são altamente suscetíveis a reações adversas cutâneas por medicamentos.^{18,19} Estima-se que os pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) apresentam incidência quinze vezes maior de infecções comuns e condições inflamatórias cutâneas, e risco até mil vezes maior de desenvolver reações cutâneas graves, como a Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), em relação à população geral.^{20,21}

Existem vários mecanismos para explicar esse risco aumentado, incluindo: a maior utilização de medicamentos por estes doentes em relação à população geral^{20,3}; utilização de terapias com alta dose como na pneumonia por *Pneumocystis carinii* ou tratamento e profilaxia de toxoplasmose [embora o uso de TMP/SMX (trimetoprim/sulfametoxazol) em dose normal também possa desencadear reações como SJS e NET]²⁰; predisposição genética²⁰; infecções por toxoplasmose ou vírus [HIV, Epstein-Barr vírus (EBV), citomegalovírus (CMV)]; apoptose, padrões aberrantes de produção ou desintoxicação de metabólitos de drogas, incluindo a acetilação lenta e baixos níveis de antioxidantes em pacientes infectados pelo HIV²⁰ e por alterações do sistema imunológico.¹¹

Em termos gerais, a TARV está vinculada a três efeitos cutâneos fundamentais: síndrome de lipodistrofia, o efeito similar aos retinoides e as dermatoses da síndrome de reconstituição imune.³

VII. Revisão de Literatura

VII.1. Síndrome de Lipodistrofia

A lipodistrofia é caracterizada por mudanças no padrão da distribuição de gordura corporal associada à terapia antirretroviral. Os sintomas incluem hipertrofia de tecido adiposo com distribuição centrípeta, acúmulo de gordura no abdome, região peitoral e vísceras, surgimento de uma curvatura na coluna dorsocervical denominada “corcova de búfalo” e lipoatrofia em face, nádegas e membros, principalmente.^{3,5,22,23} Tanto a lipoatrofia quanto a lipohipertrofia são indolores, mas os pacientes podem se queixar da sensação de plenitude e distensão abdominal;³ e podem ou não estar presentes concomitantemente no mesmo paciente.²⁴ O diagnóstico é, basicamente, clínico, pela presença de lipoatrofia e/ou hipertrofia adiposa, através de exame físico ou dos relatos dos pacientes.²²

Em uma coorte de pacientes HIV positivos, composta por oito homens homossexuais, em uso da TARV, foi descrito, em todos os casos, um acúmulo de gordura em torno do tórax superior, estendendo-se para as axilas. Esse acúmulo foi associado, em todos, com um aumento no soro de pelo menos um dos seguintes metabólitos: lipoproteína de baixa densidade, triglicérides ou colesterol total. Lipomas múltiplos associados ao uso da TARV são mais raros.²⁴

Além disso, há alterações metabólicas, com aumento nos níveis séricos de colesterol, triglicérides e glicemia, associada à resistência à insulina^{22,3,5}, acidose láctica e osteopenia.²⁴ Essas alterações metabólicas podem fazer com que o paciente possa desenvolver pancreatite em algum momento da terapia e, com o passar dos anos, pode aumentar o risco de doença aterosclerótica¹¹ e desenvolver diabetes tipo 2, este, principalmente, em pacientes obesos, co-infectados pelo vírus da hepatite C ou com história familiar de diabetes.²⁴ O aparecimento da lipodistrofia pode acontecer dentro de alguns meses até dois anos de tratamento.²⁴

A lipodistrofia é uma das toxicidades cutâneas mais comuns relacionadas ao uso dos antirretrovirais.¹¹ Inicialmente, a síndrome foi associada ao uso dos inibidores de protease, no entanto, é também observada em pacientes que utilizam inibidores de transcriptase reversa, principalmente a estavudina e a combinação de estavudina e didanosina, com ou sem inibidores de protease, assim como o efavirenz.¹¹ Alguns estudos relatam que o uso dos

inibidores de protease esteja mais associado com a gordura acumulada nas regiões dorso-cervical, abdome e seios; enquanto os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, com a lipoatrofia em face e extremidades.²⁵ A lipoatrofia ocorre em cerca de 30% dos pacientes que utilizam estavudina, após dois anos de tratamento, mas em apenas 6% dos pacientes que usam tenofovir.²⁴

Apesar dos efeitos da terapia antirretroviral acerca da lipodistrofia estarem bem descritos, a patogenia da síndrome ainda é desconhecida¹¹. No entanto, muitos fatores de risco para a sua ocorrência foram descritos, como a infecção prolongada pelo HIV, uso prolongado de inibidores de protease viral, contagem de células CD4 abaixo de 200 células/ mL²², idade mais avançada de início do tratamento e alto índice de massa corporal.²⁴

Além disso, foi relatado que a adesão à terapia pode estar fortemente associada ao maior risco para ocorrência da lipodistrofia. As mudanças na imagem corporal dos pacientes contribuem ainda mais para a estigmatização dos mesmos, causando conflitos sociais e familiares, e, talvez, seja umas das razões para não adesão à terapia¹¹, resultando em falência virológica e clínica.²⁵

O tratamento das alterações metabólicas da síndrome da lipodistrofia envolve mudanças nos hábitos alimentares, prática de exercícios físicos e, se necessário, utilização de medicamentos hipoglicemiantes e redutores de lipídios. Não se sabe se os riscos de substituir ou mudar a terapia antirretroviral pode compensar os benefícios metabólicos ou o potencial cardiovascular, portanto, essas mudanças não são recomendáveis, geralmente. Embora alguns estudos tenham mostrado melhoras parciais do quadro quando há mudança das medicações, geralmente, essas melhoras não são perceptíveis pelos pacientes.¹¹ Estudos em pacientes com lipodistrofia associada ao uso de inibidores de protease, mudou o IP para o um ITRNN ou abacavir, o que, parcialmente, pareceu promover reversão ou prevenção do acúmulo de gordura. Já a substituição de estavudina ou zidovudina pelo abacavir, pareceu efetivamente reverter a lipoatrofia. No entanto, a mudança para o abacavir pode aumentar o risco de reações de hipersensibilidade e falência virológica.²⁵

O dermatologista tem papel fundamental na abordagem do paciente com síndrome lipodistrófica. Além de orientar sobre os efeitos metabólicos e os cuidados que o paciente deve tomar para controlá-los, o tratamento estético também é realizado pelo profissional. Estudos mostraram que preenchimento feito com polímeros de ácido lático e hidroxiapatita de cálcio podem ser eficazes, mesmo se a medicação causadora é continuada. Em alguns casos, os resultados são visíveis por até dois anos.¹¹ Outros estudos também mostram que o

hormônio do crescimento pode reduzir o acúmulo de gordura, porém, o seu uso possui alto custo, efeitos colaterais graves e os efeitos positivos desaparecem com a descontinuação do tratamento.²⁵ O tratamento cirúrgico para o acúmulo de gordura pode ser realizado através de lipoaspiração ou transplante para áreas de lipoatrofia.²⁴

VII.2. Síndrome de Reconstituição Imune

A síndrome de reconstituição imune (SRI) é o termo utilizado para a piora clínica paradoxal que o paciente com HIV apresenta após a introdução da terapia antirretroviral.²⁶ Essa condição ocorre em dias a meses após o início da TARV, devido à restauração da resposta imune patógeno-específica⁴, com a diminuição da carga viral e aumento do número de células TCD4^{3,27} e ocorre em cerca de 10-25% dos pacientes adultos. Existem dois tipos principais da SRI: a SRI que reativa infecções não previamente conhecidas clinicamente e a SRI paradoxal, que causa uma piora clínica de infecções previamente conhecidas e, algumas vezes, até já tratadas.^{9,28}

A pele é a parte do corpo mais envolvida na síndrome, estando acometida em 52-78% dos casos, por lesões infecciosas ou não infecciosas.⁴ Essas lesões apresentam características clínicas semelhantes daquelas que ocorrem em pacientes imunocompetentes, no lugar daquelas atípicas e próprias de pacientes com imunodepressão grave³. Além disso, as lesões devem ser diferenciadas das decorrentes de reações às drogas da TARV¹⁶, doenças oportunistas causadas por imunodeficiência persistente ou falha terapêutica.⁹ Alguns autores consideram a SRI como um novo evento dermatológico provocado pela TARV, enquanto outros utilizam o termo apenas para descrever as alterações paradoxais ou atípicas.⁴

Os pacientes que apresentam maior risco de apresentar a síndrome são aqueles com contagem de células CD4 muito baixa e os que apresentam infecções oportunistas subclínicas no momento de início da TARV¹⁶. Acredita-se que a causa do surgimento dessas lesões seja a desregulação imunológica que aumenta rapidamente o número de antígenos específicos de células inflamatórias, desmascarando infecções subclínicas e condições inflamatórias pré-existentes.¹⁶

No estudo realizado por Osei-Sekyre & Karstaedt, em pacientes que iniciaram a TARV na região do Soweto, África do Sul, em seis meses, 50,8% dos pacientes

desenvolveram lesões compatíveis com a SRI, sendo mais frequente em mulheres (60,5%) do que nos homens (33,3%).⁴

As manifestações cutâneas relacionadas à SRI incluem: dermatite seborréica, herpes anogenital, acne, tinha, foliculite, herpes zoster, verruga genital, eczema, sarcoma de Kaposi, molusco contagioso, verrugas planas, pitiríase versicolor⁴, papiloma vírus humano, infecções fúngicas e micobacterianas, leishmaniose¹⁶. Sarcoma de Kaposi, hanseníase e verrugas genitais podem aparecer como novas lesões ou apresentar piora em alguns casos de pacientes já acometidos.² Além disso, dermatoses inflamatórias, sem um componente infeccioso, apresentaram piora das lesões, como lúpus, sarcoidose e até reações inflamatórias a tatuagens foram relatadas.¹⁶

Na maioria dos casos, a continuação da TARV é crucial para o controle viral, além da identificação e tratamento das infecções subjacentes à SRI. Apesar da melhora do quadro imunológico do paciente com a instituição da TARV, é importante ficar alerta para infecções sistêmicas desmascaradas pelas medicações, pois, em alguns casos, elas podem ser fatais¹⁶, como no caso da tuberculose sistêmica e criptococose².

VII.3. Efeito Similar aos Retinoides Orais

Na década de 90, alguns autores começaram a publicar casos de paroníquia nos dedos das mãos e dos pés de pacientes em uso da TARV, com culturas fúngicas e bacterianas negativas, associando-os ao uso de lamivudina e indinavir, chamando a atenção para a semelhança com efeitos adversos dos retinoides orais.³ Outros casos foram associados ao ritonavir³. Xerose cutâneo-mucosa, eczema asteatósico, prurido, queilite descamativa ou erosiva, cacheamento do cabelo previamente liso e alopecia foram outros fenômenos pseudoretinoides descritos, relacionados ao indinavir principalmente.²⁹

A patogenia desse efeito é desconhecida e existe certa controvérsia na literatura sobre quais são os medicamentos causadores. A clínica é semelhante aos efeitos adversos produzidos pelos retinoides orais, sendo a queilite descamativa e a xerose cutânea as manifestações mais frequentes. Além disso, a hiperlipidemia também foi descrita como parte dessa síndrome.³

VII.4. Efeitos adversos dos Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos

Os inibidores de transcriptase reversa (ITRN) formam a primeira classe de antirretrovirais desenvolvidos para o tratamento do HIV e seus efeitos adversos são, geralmente, específicos para cada droga, o que faz com que o paciente possa ainda tomar outros medicamentos da classe, caso ocorra toxicidade.¹¹

VII.4.1. Zidovudina

Os efeitos colaterais da zidovudina estão bem documentados, especialmente a hiperpigmentação mucocutânea e ungueal. Foram descritos vários padrões de hiperpigmentação das unhas, como a pigmentação total, de faixas transversais e longitudinais múltiplas. Além disso, podem ser afetadas todas as unhas das mãos e pés, algumas das mãos e dos pés, só as das mãos e só as dos pés. A pigmentação varia de azul claro a azul escuro e marrom, localizando-se na zona proximal e vai se estendendo, podendo até afetar toda a unha em poucos meses.^{3,11,30}

Também foi documentada a pigmentação da pele, podendo ser isolada no abdome, generalizada ou acentuada nas áreas de flexão e juntas; além de máculas hipercrômicas, marrons, na parte volar dos dedos. Nas mucosas, a hiperpigmentação ocorreu na forma de máculas hipercrômicas marrons nas partes laterais da língua.³

Esse padrão de hiperpigmentação é reversível, seletivo e dose dependente, devendo-se ao aumento de melanina³ e sua intensidade foi correlacionada com o próprio nível de pigmentação do paciente, pois os indivíduos com pele mais escura apresentavam hiperpigmentação mais intensa. Além disso, a maioria dos casos relatados estava em uso de zidovudina em monoterapia, com doses elevadas, e, atualmente, com a utilização de doses menores da droga, houve diminuição do fenômeno.¹¹

Hipertricose dos cílios também foi descrita, aumento do tamanho dos pelos no dorso das mãos e escurecimento dos pelos púbicos, vasculite leucocitoclástica, respostas exacerbadas a picaduras de insetos³, e uma variedade de síndromes febris associadas a alterações de pele, como dermatite liquenoide, urticária, exantemas morbiliformes, eritema, edema e necrose epidérmica tóxica.¹¹

Com a variedade de medicações antirretrovirais, atualmente, a zidovudina é usada com menos frequência nos países desenvolvidos, sendo substituída por outras medicações¹¹. O seu uso deve ser descontinuado caso ocorram erupções severas.²⁹

VII.4.2. Didanosina

Esse medicamento apresenta relativamente poucos efeitos adversos cutâneos, e já não é medicamento frequentemente utilizado. Entre as manifestações, são relatadas xerostomia em até um terço dos pacientes em monoterapia; relatos de casos de Síndrome de Stevens Johnson, vasculite cutânea, papuloeritroderma, alopecia e reações anafilactoides, além de lipodistrofia.^{11,3}

VII.4.3. Estavudina

O efeito colateral mais importante é a lipodistrofia. A estavudina também foi associada a uma maior incidência de erupções não especificadas de qualquer gravidade quando associada à lamivudina e indinavir¹¹ e foi descrito um caso de hidradenite écrina com um paciente com hemofilia A e HIV, em uso dessa droga.³

VII.4.4. Lamivudina

Medicamento bem tolerado e também utilizado para auxiliar o tratamento da hepatite B, tem sido associado à perda de cabelo em casos raros e houve relato de caso de dermatite de contato alérgica e paroníquia.^{3,11}

VII.4.5. Abacavir

O abacavir está disponível sozinho ou em combinação com lamivudina ou lamivudina e zidovudina. Os dermatologistas devem estar atentos à mais importante reação

adversa ao abacavir: a síndrome de hipersensibilidade. Para definição de caso, devem estar presentes dois dos seguintes sintomas: febre, erupção cutânea, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal), outras queixas constitucionais e sintomas respiratórios (tosse, dispneia). Mialgias, artralgias, faringite, aumento de transaminases, leucopenia e hipotensão foram relatados, mas febre e erupção ocorreram em mais de 60% dos pacientes, sendo os achados mais comuns.^{3,11}

A erupção foi descrita, principalmente, como maculopapular, mas eritema, urticária difusa e eritema multiforme também apareceram como parte da síndrome de hipersensibilidade, sendo a erupção urticariforme mais característica da síndrome³¹, que costuma ocorrer nas primeiras seis semanas de tratamento, atingindo 5-8% dos pacientes em uso da droga.²⁹

A síndrome de hipersensibilidade pode causar uma falha rapidamente progressiva em múltiplos órgãos, e tem sido relatada como causa de morte relacionada com hipotensão se o medicamento for continuado.¹¹ Indivíduos caucasianos, com alta contagem de células CD8 no início da terapia³¹, mulheres e portadores do HLA-B5701 apresentam maior risco para desenvolvimento da hipersensibilidade.²⁹

Deve-se interromper o uso do fármaco se quaisquer dois dos sintomas da definição de caso ocorrer. O abacavir é estritamente contraindicado em qualquer paciente com história de hipersensibilidade ao mesmo, pois com a reintrodução da medicação em pacientes com história positiva houve rápida reação de anafilaxia, urticária respiratória, colapso circulatório e morte até dentro de horas após o recebimento da dose. Devido à gravidade da síndrome, o abacavir não é recomendado como profilaxia pós-exposição ao HIV, e a mesma não se correlaciona com a contagem de células CD4.¹¹ Também há relatos de necrose epidérmica tóxica associada ao abacavir.³

VII.4.6. Emtricitabina

Foram descritas alterações da pigmentação cutânea associadas ao uso desta droga, geralmente, tratando-se de hiperpigmentação palmoplantar, com importante diagnóstico diferencial de sífilis secundária.^{11,30} Também foram documentadas exantemas maculopapulosos e urticariformes, assim como reações vesico-bolhosas e pustulosas³, prurido e pele seca¹¹.

VII.4.7. Zalcitabina

Entre os efeitos colaterais foram citados: úlceras orais e de esôfago, pápulas eritematosas generalizadas e lesões maculopapulares ocorreram em pacientes com altas doses intravenosas. Com a dose padrão, poucos pacientes apresentaram lesões cutâneas, e, na maioria deles, essa foram transitórias, resolvidas com a retirada do fármaco. Foram descritos dois casos de síndrome de hipersensibilidade.³ Foi retirado do mercado em 2006 pela disponibilidade de drogas mais seguras.¹¹

VII.4.8. Tenofovir

Apesar de ser considerado um inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo, tecnicamente, o tenofovir é um inibidor de transcriptase reversa nucleotídeo, pois utiliza um análogo nucleotídeo para bloquear o HIV.

Estudos iniciais demonstraram baixa incidência de erupções cutâneas, geralmente, auto-limitadas. Posteriormente, foram observados exantemas morbiliformes, vesiculares, reações envolvendo mucosas e urticária.

Mas, em geral, o tenofovir é bem tolerado, com poucos eventos cutâneos.^{3,11,31}

VII.5. Efeitos adversos dos Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN)

As erupções cutâneas ocorrem mais comumente com o uso dos ITRNN em relação aos outros antirretrovirais, sendo a nevirapina a que apresenta maior número e erupções mais graves.²⁵ Essa classe de medicamentos foi a terceira a ser desenvolvida e eles se ligam à um sítio distante do sítio ativo da enzima transcriptase reversa, impedindo a conversão de RNA a DNA. Muitas das erupções costumam se resolver, mesmo com a continuação da terapia, mas o paciente deve ser avaliado de forma cuidadosa, pois a Síndrome de Stevens Johnson e síndromes de hipersensibilidade sistêmica também foram relatadas e fazem parte do diagnóstico diferencial. Também é importante evitar iniciar simultaneamente o uso de

sulfonamidas e ITRNN, devido ao fato de os primeiros também causarem erupções morbiliformes, o que pode dificultar o isolamento de qual droga causou a erupção.¹⁶

VII.5.1. Efavirenz

Uma das drogas mais comumente utilizadas, tanto como tratamento inicial para pacientes portadores do HIV como profilaxia pós-exposição ao vírus, o efavirenz apresenta efeitos adversos como efeitos neuropsiquiátricos (como pesadelos e tonturas), exantemas morbiliformes e lipodistrofia.¹⁶ Ensaios clínicos mostraram que entre 5 e 34% dos pacientes em uso de efavirenz apresentaram erupções cutâneas, sendo a grande maioria formas leves. As erupções costumam ocorrer entre a primeira e terceira semanas de início do tratamento, resolvendo-se nas próximas duas ou três semanas sem precisar interromper a medicação, visto que, devido à sua facilidade de administração e alto grau de eficácia, não há necessidade de cessar o seu uso baseado apenas numa erupção cutânea isolada.^{3,16}

Uma análise retrospectiva apontou que 12,6% dos pacientes que apresentaram algum tipo de erupção cutânea durante o tratamento com nevirapina também desenvolveram erupções com o uso de efavirenz; enquanto 50% dos pacientes que apresentaram reação ao efavirenz continuaram a apresentar erupção cutânea quando tratados com nevirapina. Dessa forma, o uso de efavirenz em pacientes que apresentaram erupção com nevirapina não é contraindicado, entretanto, se um paciente apresentar tal erupção com o efavirenz é mais prudente que ele continue utilizando a medicação e sejam oferecidas medidas de suporte, do que substituir a droga pela nevirapina, caso o objetivo seja somente eliminar a erupção.¹⁶

VII.5.2. Nevirapina

A erupção cutânea associada ao uso da nevirapina pode ocorrer em horas a dias¹⁶, mas costuma ser mais comum entre três a quatro semanas após o início da terapia e tem uma incidência estimada de 8,9%, com aumento da frequência de acordo com o aumento da dose. Várias são as formas de apresentação da erupção, mas a maioria dos pacientes apresenta uma erupção maculo-papular, difusa, eritematosa com ou sem prurido.²⁹ Alguns estudos mostram uma associação entre sexo feminino e desenvolvimento de erupção morbiliforme sem

hipersensibilidade sistêmica, além de maior relação de aparecimento de erupção cutânea em pacientes com alta contagem de células CD4, o que não indica o uso de nevirapina para profilaxia pós-exposição ao HIV. Caso a erupção ocorra em situações de febre, hepatite ou outros sintomas sistêmicos, o uso deve ser interrompido imediatamente.¹⁶

O uso de dosagem menor da medicação, 200mg por dia, durante as duas semanas iniciais do tratamento, antes de mudar para a dose padrão de 200mg duas vezes ao dia, pode impedir o surgimento da erupção cutânea.²⁵ Caso apareça algum tipo de erupção cutânea nas duas primeiras semanas, deve-se continuar o uso da medicação em dose mais baixa, até que a mesma melhore. Apesar da dose indicada ser 200mg duas vezes ao dia, alguns médicos prescrevem 400mg uma vez ao dia, mas um estudo mostrou que o risco de ocorrer erupção é maior para os pacientes que utilizam 400mg em uma tomada.²⁹

Outros efeitos adversos relatados incluem úlceras orais, casos de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson e um paciente com uma placa esbranquiçada em mucosa oral associada à xerostomia e sensação de queimação.¹⁶

VII.5.3. Delavirdina

Na prática clínica, a delavirdina é raramente utilizada, devido ao esquema de dosagem três vezes ao dia e complexo conjunto de interações medicamentosas relacionada ao seu metabolismo. Em ensaios clínicos, entre 18 e 50% de pacientes em uso de delavirdina relataram erupção pruriginosa, difusa, geralmente nos primeiros dois meses de terapia. Úlceras orais também foram relatadas.¹⁶

VII.5.4. Etravirina

A etravirina é um importante e único medicamento que demonstrou ser eficaz em reduzir a carga viral em pacientes que são resistentes aos outros ITRNNs. Efeitos adversos cutâneos são comuns, apesar de não serem graves, geralmente, e incluem urticária, exantemas morbiliformes, eritema, erupções pustulosas e dermatite.¹⁶ Na fase IIb de ensaios clínicos, a incidência de erupções cutâneas com o uso de etravirina foi de 19,5% comparada a 7,5% dos pacientes do grupo controle. A média de tempo de surgimento da erupção foi de 13 dias, com

duração média de 5 dias. Houve dois casos de erupção difusa, severa, com febre mas sem envolvimento hepático ou de mucosas.²⁹

VII.6. Efeitos adversos dos Inibidores de Protease

Os inibidores de protease previnem a clivagem proteolítica das poliproteínas do HIV que incluem componentes estruturais e enzimáticos essenciais do vírus, formando vírus imaturos e não infecciosos.^{17,11,29}

VII.6.1. Atazanavir

A incidência de erupções associadas ao uso de atazanavir foi de 7% na fase II de ensaios e 5% na fase III. O tempo médio de surgimento do exantema foi de oito semanas depois do início da terapia, com duração média de 1,3 semanas. As erupções maculopapulares são as mais comuns, e se ocorrerem erupções severas, incluindo SJS, o uso da droga deve ser interrompido.²⁹ Efeitos cutâneos também comuns são icterícia assintomática e icterícia escleral, que apesar de não estarem relacionados com doença sistêmica significativa, podem levar ao abandono da terapia pela perturbação causada ao paciente.¹¹

VII.6.2. Darunavir

As manifestações dermatológicas são variadas, incluindo eczema, alopecia, hiperidrose, e erupção dérmica tóxica. O exantema maculopapular induzido por darunavir ocorre em 7% dos pacientes e exantema severo, incluindo SJS e eritema multiforme também foram relatados. A interrupção do tratamento deve ocorrer nos casos de erupções severas e se o paciente for intolerante às manifestações.²⁹

VII.6.3. Fosamprenavir

As erupções cutâneas relacionadas ao uso do fosamprenavir incluem lesões macupapulares brandas, que são as mais comuns, até síndrome de Stevens Johnson, cuja incidência relatada é menor que 1%. O surgimento do exantema costuma ocorrer após 11 dias de início da terapia, com duração média de 13 dias. Raros são os pacientes que descontinuam o uso da medicação devido às manifestações cutâneas e, pelo fato de as manifestações serem brandas, geralmente é seguro reiniciar o uso da medicação depois que a erupção melhora.²⁹ Pacientes com alergia conhecida à sulfonamida devem utilizar com precaução porque a droga apresenta uma porção sulfa.¹¹

VII.6.4. Indinavir

O indinavir pode induzir várias manifestações dermatológicas, incluindo exantema, paroníquia, alopecia, mudanças na estruturas dos cabelos (de liso para crespo) e não crescimento das unhas do hálux, que mimetizam os efeitos dos retinoides.^{11,29} Devido a esse fato, alguns investigadores postularam que o indinavir aumentaria os níveis de ácido retinoico, causando tais manifestações, mas as teorias mais recentes citaram uma semelhança entre as sequências de aminoácidos de proteínas do ácido e a protease HIV-1.²⁹

Lipodistrofia também foi associada ao uso do indinavir, e estudos sugerem maior associação com lipohipertrofia do que com lipoatrofia. Um série de pequenos casos descreve três pacientes que desenvolveram múltiplos angioliomas 4 a 12 meses após o início da terapia com o indinavir.¹¹

As erupções causadas pelo indinavir vão desde lesões eritematosas leves ao eritema multiforme e SJS. A mais comum é a xerose cutânea e as lesões podem envolver a mucosa bucal apresentando-se como uma queilite; nesses casos, a terapia pode ser continuada, ao contrário do que acontece nos casos de eritema multiforme e SJS.²⁹

Devido ao grande impacto na autoimagem do paciente, a alopecia é o efeito que mais leva à interrupção do uso da medicação. As perdas de cabelo incluem alopecia difusa, alopecia areata e perdas de cabelo afetando uma superfície corporal.²⁹

VII.6.5. Lopinavir

Apesar de seu uso ser somente disponível através de pílulas combinadas com ritonavir, seus efeitos foram descritos. Relatos de casos descreveram síndromes de hipersensibilidade sistêmica incluindo exantema morbiliforme, febre, elevação de transaminases e envolvimento mucocutâneo.¹¹

VII.6.6. Ritonavir

O ritonavir sozinho tem baixa incidência de efeitos cutâneos, no entanto, o dermatologista deve sempre saber se o paciente está em uso da medicação, pois, devido ao fato de agir no sistema do citocromo P450, ele pode alterar a concentração plasmática de drogas prescritas comumente, como cetoconazol, itraconazol, claritromicina, prednisona e estrógenos.¹¹

VII.6.7. Saquinavir

Pouco utilizado atualmente, em dois casos de erupções relacionadas ao saquinavir, houve resolução do quadro apesar da continuação do uso. Em um estudo de 141 pacientes adultos com HIV em uso de doses de saquinavir e ritonavir combinados, não houve erupções moderadas e graves relatadas.¹¹

VII.6.8. Nelfinavir

Uma baixa incidência de erupção morbiliforme foi observada em adultos e crianças nas primeiras semanas de terapia. Um relato de caso descreveu três pacientes com urticária generalizada após o início do uso do nelfinavir.¹¹

VII.6.9. Tipranavir

As lesões associadas ao uso de tipranavir mais comuns são maculopapulares ou urticariformes leves a moderadas. Nas fases II e III de ensaios clínicos, a incidência de exantema foi de 14% em mulheres e 8-10% em homens ²⁹ e um risco um pouco maior em crianças, 21%.¹¹ A definição de exantema incluiu erupções urticariformes, erupções morbiliformes, fotossensibilidade, que foram, por vezes, associadas a sintomas articulares, angioedema, ulceração mucocutânea ou prurido. Apenas 0,5% dos pacientes em ensaio abandonou o tratamento por causa das erupções.¹¹

VII.7. Efeitos adversos dos Inibidores de Fusão

VII.7.1. Enfuvirtida

O enfuvirtida é um membro do grupo dos inibidores de fusão que impede a formação da estrutura necessária para a fusão das membranas viral e celular, bloqueando a entrada da partícula do HIV na célula. Ele é administrado por via subcutânea e cerca de 98% dos pacientes apresentou algum tipo de reação local da injeção nos primeiros testes da enfuvirtida; com duração média de 7 dias, incluindo: dor ou desconforto, enduração, eritema, prurido e nódulos ou cistos no lugar da injeção. ^{16, 29}

Reações de hipersensibilidade também foram associadas ao uso da enfuvirtida, cujos sintomas incluem febre, náuseas e vômitos, exantema, calafrios, hipotensão e/ou elevação de transaminases. O tratamento deve ser interrompido nesses casos e o paciente não deve retomar o uso da medicação.²⁹

VII.7.2. Maraviroc

Inibidor do co-receptor do HIV CCR5 e específico para o HIV-1, o maraviroc necessita de testes pré-tratamento pois alguns vírus utilizam um co-receptor diferente, o CXCR4. ¹⁶ A droga apresentou na fase III de ensaio clínico uma incidência de exantema de 13.5 por 100 pacientes-ano de exposição ao maraviroc (150 mg duas vezes ao dia) contra 8.5 por 100 pacientes-ano do grupo placebo. A maioria dos pacientes que interrompeu o uso da

droga devido ao surgimento do exantema, voltou a fazer uso da mesma sem problemas, sendo raros os pacientes que pararam de usar a droga.²⁹

VII.8. Efeitos adversos dos Inibidores da Integrase

VII.8.1 Raltegravir

O único representante dos inibidores da integrase, o raltegravir, inibe a enzima que catalisa a entrada do DNA proviral no genoma da célula hospedeira. Essa droga foi recentemente aprovada e nas recentes publicações sobre os efeitos adversos, toxicidades cutâneas não foram mencionadas na lista dos que ocorreram em mais de 2% dos pacientes.¹⁶

VIII. Conclusões

- A TARV é comprovadamente benéfica ao paciente, no entanto, pode cursar com muitos efeitos adversos, como a síndrome de lipodistrofia, a síndrome de reconstituição imune, os efeitos similares aos retinoides orais e as farmacodermias.
- A lipodistrofia é uma das toxicidades cutâneas mais comuns relacionadas ao uso da TARV, e os medicamentos mais relacionados a ela são os inibidores de protease, a estavudina, a combinação de estavudina e didanosina, assim como o efavirenz.
- Os inibidores de protease estão mais associados com a gordura acumulada nas regiões dorso-cervical, abdome e mamas; enquanto os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, com a lipoatrofia em face e extremidades.
- A pele é a parte do corpo mais envolvida na Síndrome de Reconstituição Imune e os pacientes com maior risco para apresentá-la são aqueles com contagem baixa de células CD4 e os que apresentam infecções oportunistas subclínicas no momento de início da TARV.
- O efeito similar aos retinoides orais é mais associado ao uso do indinavir, mas também foi relatado com o uso de lamivudina e ritonavir.
- Entre os ITRN, a zidovudina apresenta como efeito colateral importante a hiperpigmentação cutânea e ungueal, já a estavudina está relacionada à lipodistrofia e a reação adversa mais importante do abacavir é a síndrome de hipersensibilidade.
- As erupções cutâneas ocorrem mais comumente com o uso dos ITRNN em relação aos outros antirretrovirais, sendo a nevirapina a droga que apresenta o maior número e erupções mais graves, fazendo com que o paciente inicie a terapia com uma dose mais baixa.
- As erupções maculopapulares são os efeitos adversos mais comuns dos inibidores de protease.

- A reação local da injeção é o efeito adverso mais comum relacionado ao uso da enfuvirtida, atingindo 98% dos pacientes.
- Conhecer as lesões mais comuns relacionadas ao uso da TARV possibilita condutas adequadas mais precoces, melhorando a qualidade de vida e bem-estar do paciente.

IX. Referências

1. Sampaio, SAP. Dermatologia. 3ªed. 1ªreimpressão. São Paulo: Artes médicas; 2008.
2. Rodgers S, Leslie KS. Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Curr Opin Infect Dis.* 2011, 24:124-129.
3. Blanes M, Belinchón I, Portilla J. Cutaneous drug reactions in HIV-infected patients in the HAART era. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 May; 100(4):253-65.
4. Osei-Sekyere B, Karstaedt AS. Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the skin. *Clin Exp Dermatol.* 2010, Jul;35(5):477-81.
5. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet*, 2010, Oct,356:1423-30.
6. Kim TG, Lee KH, Oh SH. Skin disorders in Korean patients infected with human immunodeficiency virus and their association with a CD4 lymphocyte count: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010, Dec;24(12):1476-80.
7. Hengge UR, Franz B, Goos M. Decline of infectious skin manifestations in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000, May 26;14(8):1069-70.
8. J. Han, W.H. Lun, Z.H. Meng, K. Huang, Y. Mao, W. Zhu, S. Lian. Mucocutaneous manifestations of HIV-infected patients in the era of HAART in Guangxi Zhuang Autonomous Regio, China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jan 3.
9. Amerson EH, Maurer TA. Immune reconstitution inflammatory syndrome and tropical dermatoses. *Dermatol Clin.* 2011 Jan; 29(1):39-43
10. Nnoruka EN, Chukwuka JC, Anisuiaba B. Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression. *Int J Dermatol.* 2007, Oct;46 Suppl 2:14-8.
11. Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part. I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2010, Oct;63(4):549-61.
12. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Aids e DST 2001. 2012.
13. Grangeiro A, Escuder MML, Castilho EA. The AIDS epidemic in Brazil and differences according to geographic region and health services supply. *Cad Saude Publica.* 2010, Dec;26(12):2355-67.
14. Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(Supl):9-17.
15. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001, Sep;15(5):430-2.

16. Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part. II. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase inhibitors, and immune reconstitution syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010, Oct;63(4):563-9.
17. Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A. Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(1):59-62.
18. Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, Nguyen RH, Martins CR. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol.* 2006, Apr;54(4):581-8.
19. Garman ME, Tyring SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin.* 2002, Apr;20(2):193-208.
20. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe Cutaneous Reactions Associated with the Use of Human Immunodeficiency Virus Medications. *Acta Derm Venereol.* 2003, 83: 1-9
21. Bartlett BL, Khambaty M, Mendoza N, Tremaine AM, Gewirtzman A, Tyring SK. Dermatological management of human immunodeficiency virus (HIV). *Skin Therapy Lett.* 2007, Oct;12(8):1-3.
22. Fernandes APM, Sanches RS, Mill J, Lucy D, Palha PF, Dalri MCB. Síndrome da lipodistrofia associada com a terapia anti-retroviral em portadores do HIV: considerações para os aspectos psicossociais: [revisão]. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007, set-out 15(5):1041-45.
23. Coura CF, Guerra VR, Neri LCL. Lipodistrofia em crianças infectadas com HIV sob terapia anti-retroviral: o desafio do século XXI. *Pediatria (São Paulo).* 2011, 33(1):45-51.
24. Finucane KA, Archer CB. Dermatological aspects of medicine: highly active antiretroviral therapy and the treatment of human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Jan;35(1):107-9.
25. Schiller DS. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2004, Dec 1;61(23):2507-22.
26. Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era of highly antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus an immune reconstitution-associated disease? *Br J Dermatol.* 2010, Jan;162(1):6-11.
27. Nadal, Roberto S *et al.* Síndrome inflamatória da reconstituição imunológica. *Rev. Bra. Colo-proctol.* 2009, 29(1): 125-128.
28. Lehloenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin.* 2006 Oct; 24(4):549-70, vii.

29. Luther J, Glesby MJ. Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8(4):221-33.
30. Kong HH, Myers SA. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatol Therapy* 2005, 18:58-66.
31. Martins CR. Cutaneous drug reactions associated with newer antiretroviral agents. *J Drugs Dermatol.* 2006, Nov-Dec;5(10):976-82.