

# Acidose láctica grave associada à terapêutica anti-retroviral

## *Severe lactic acidosis associated with antiretroviral therapy*

Ana Gomes\*, Lúcia Nunes\*\*, Ana Albuquerque\*\*\*, António Marques<sup>§</sup>, Maria José Arede<sup>§§</sup>, Inês Barros<sup>§§§</sup>, Paula Viana<sup>\*\*\*</sup> e António Pimentel<sup>†</sup>

### Resumo

A acidose láctica é uma complicação rara mas potencialmente fatal associada à terapêutica anti-retroviral com análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 30 anos com infecção VIH, a fazer terapêutica anti-retroviral havia 6 meses com didanosina, estavudina e efavirenze, que esteve internada na Unidade de Cuidados Intensivos do nosso Hospital por acidose láctica grave. Apresentava-se, à entrada, confusa, polipneica e com dor abdominal aguda. Tinha pH de 6.68 e lactato sérico de 25 mmol/L, que subiu posteriormente para 28 mmol/L. Para além de suporte ventilatório e fluidoterapia com soros bicarbonatados, foram introduzidas tiamina, riboflavina e L-carnitina. A doente teve como complicações choque circulatório, esteatohepatite, pancreatite, insuficiência renal, polineuromiopia e uma pneumonia nosocomial associada ao ventilador. Teve alta ao 31º dia de internamento com melhoria clínica franca.

A propósito deste caso, discutem-se os mecanismos fisiopatológicos, os factores de risco, os aspectos clínicos, a terapêutica e as estratégias de prevenção.

Palavras chave: acidose láctica, terapêutica antirretroviral, infecção VIH

### Abstract

*Lactic acidosis is a rare but potentially fatal complication of antiretroviral therapy with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. The authors present the case of a 30-year-old HIV positive woman, treated with didanosine, stavudine and efavirenz for six months, who was admitted to our Intensive Care Unit for severe lactic acidosis. On admission she was confused, with abdominal pain and her respiratory rate was increased. The blood pH was 6.68 and she had a serum lactate of 25 mmol/L which rose up to 28 mmol/L. Besides respiratory support and fluids with bicarbonates, she was treated with thiamin, riboflavin and L-carnitine. She had several complications namely circulatory shock, steatohepatitis, pancreatitis, renal insufficiency and ventilator associated pneumonia. She was discharged after 31 days with marked clinical improvement.*

*The authors discuss the pathophysiologic mechanisms, risk factors, clinical aspects, therapeutics, and prevention strategies for lactic acidosis.*

*Key words: lactic acidosis, antiretroviral therapy, HIV infection.*

### Introdução

A terapêutica anti-retroviral veio modificar a história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), ao permitir uma redução muito signifi-

ficativa de infecções oportunistas e uma melhoria na qualidade e na esperança de vida dos indivíduos infectados. A iatrogenia provocada por associações medicamentosas e fármacos de alta eficácia é, contudo, um problema importante que o clínico deve conhecer e ao qual deve estar atento. O espectro clínico associado à toxicidade mitocondrial dos análogos dos nucleosídeos inclui a esteatose hepática, a pancreatite, a miopatia, a neuropatia periférica, a lipodistrofia, a trombocitopenia, a anemia e a acidose láctica.<sup>1,2</sup> Esta última complicação, embora rara, é a mais séria, visto ser potencialmente fatal.<sup>3,4</sup> A acidose láctica é definida como uma concentração plasmática de ácido láctico > 5 mmol/L e um pH plasmático < 7.35, acompanhando-se de um “anion gap” aumentado.<sup>5,6</sup> A incidência de acidose láctica sintomática associada aos anti-

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Interna do Internato Complementar de Anestesiologia

\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

§Médico Especialista em Medicina Interna

§§Assistente Graduada de Anestesiologia

§§§Assistente Graduada de Medicina Interna

†Chefe de Serviço de Medicina Interna e Ex-Director da UCIP do Hospital de Viseu  
Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital de S. Teotónio, Viseu

Recebido para publicação a 01.07.05

Aceite para publicação a 28.02.06

retrovirais é aproximadamente de 1 caso por 1000 doentes/ano e a taxa de mortalidade varia entre 40 a 77%, conforme as séries,<sup>7</sup> sendo esta directamente proporcional à lactacemia e inversamente proporcional ao pH.<sup>3,5</sup> A incidência de casos de acidose láctica grave (lactato sérico > 10 mmol/L) é actualmente desconhecida.<sup>8</sup>

### Caso clínico

Doente de 30 anos, do sexo feminino, caucasóide, professora, natural de Viseu e residente em Guimarães, foi trazida ao Serviço de Urgência (SU) do nosso hospital com quadro de dificuldade respiratória e alteração do comportamento. Apresentava há uma semana queixas de dores abdominais difusas, vômitos e astenia. Tinha como antecedente pessoal infecção VIH diagnosticada há 6 meses, a fazer desde essa altura terapêutica anti-retroviral com estavudina 80 mg id, didanosina 400 mg id e efavirenze 200 mg id. Dois meses antes apresentava CD4 > 500/mm<sup>3</sup> e viremia VIH <50 cópias.

Tratava-se de uma doente com excesso de peso (IMC=27 kg/m<sup>2</sup>), que se encontrava agitada, apresentando ainda no SU uma deterioração rápida do seu estado de consciência, evoluindo na escala de coma de Glasgow de 14 para 11. Estava corada, desidratada e evidenciava um hálito cetónico. Apresentava-se polipneica, apirética, com pressão arterial de 120/80 mmHg e pulso rítmico, amplo, com 120 ppm. As auscultações cardíaca e pulmonar eram normais e o abdómen era mole, depressível, difusamente doloroso à palpação, mas sem defesa. Tinha fígado palpável até 5 cm abaixo do bordo costal. Não tinha edemas periféricos.

A gasometria à entrada, com ar ambiente, apresentava os valores expostos no *Quadro I*.

O hemograma evidenciou leucocitose com neutrofilia (leucócitos: 28,96x10<sup>9</sup>/L com 82% de neutrófilos), hemoglobina 15,7 g/dl, volume globular médio 111fl, plaquetas 463x10<sup>9</sup>/L e o estudo da coagulação mostrou INR 1,24 e TTPa 42,7s. Na análise bioquímica destacava-se glicose 311 mg/dl, TGO 102 U/L, TGP 104 U/L, LDH 1517 U/L, ureia 15 mg/dl, creatinina 1,5 mg/dl, sódio 149 meq/L, potássio 5,1 meq/L, cloro 106 meq/L, amilase 43 U/L, lipase 50 U/L, PCR 0,5 mg/dl, osmolaridade sérica 337 mOsmol/L, lactato sérico 28 mmol/L e alcoolemia 0,0 g/dl. A radiografia do tórax era normal e a ecografia abdominal mostrou um fígado esteatósico, com o lobo esquerdo

### QUADRO I

#### Gasometria nasal

pH	6.68
PCO <sub>2</sub>	13 mmHg
PO <sub>2</sub>	137 mmHg
HCO <sub>3</sub>	3.6 mmol/L
Excesso de bases	-35 mmol/L
“Anion Gap”	44 mmol/L

hipertrofiado. O combur<sup>®</sup> revelou presença de corpos cetónicos, proteínas e sangue. O electrocardiograma apresentava taquicardia sinusal.

A doente foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), sendo conectada ao ventilador.

A terapêutica anti-retroviral foi suspensa e administrou-se soro bicarbonatado a 8,4% em perfusão variável até pH ≥ 7,1 (1<sup>as</sup> 9 h). Manteve-se com cetonúria até às 48h e, neste intervalo de tempo, foi realizada fluidoterapia com soro glicosado e insulina. Ao 5º dia de internamento foi decidido introduzir terapêutica com tiamina 100 mg id IM, riboflavina 50 mg id e L-carnitina 1g de 8/8h por sonda nasogástrica que se manteve até ao final do internamento.

A evolução do pH, lactato, bicarbonato e “anion gap” nas primeiras 48 horas encontra-se representada nas *Fig. 1 e 2*. Assistiu-se a uma elevação inicial do lactato para 28 mmol/L e, posteriormente, a uma descida gradual do mesmo até 19,6 mmol/L. O pH subiu muito lentamente, acompanhando a elevação do bicarbonato, atingindo os valores normais neste intervalo de tempo (7,41). O “anion gap” manteve-se elevado, mas diminuiu para menos de metade do valor inicial. A *Fig. 3* ilustra, por sua vez, os valores do lactato, bicarbonato e “anion gap” durante o internamento e a sua relação com a introdução da tiamina, L-carnitina e riboflavina. A recuperação foi franca na 1ª semana, observando-se um declínio mais acentuado do lactato logo após a introdução dos cofactores enzimáticos.

A doente manteve-se sempre estável do ponto de vista respiratório com PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> > 300. Por apresentar instabilidade hemodinâmica transitória na fase inicial (PAS <70 mmHg), foi administrada perfusão de noradrenalina até 0,8 µg/kg/min (entre a 8ª e 13ª hora de internamento). Realizou-se ecocardiograma que

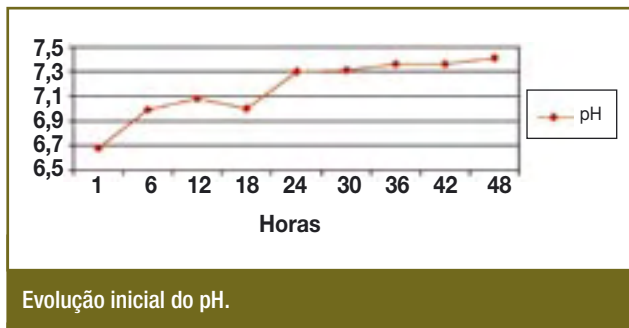


FIG. 1

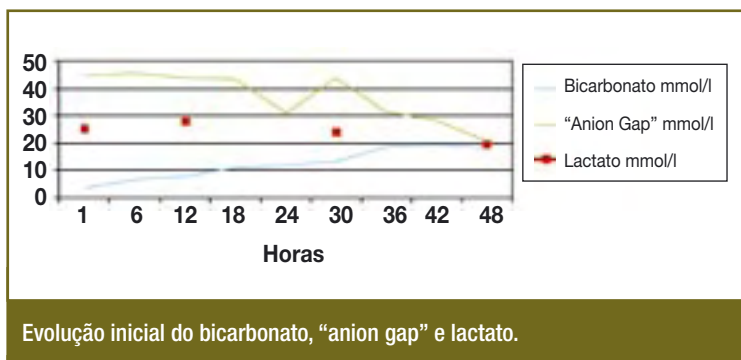


FIG. 2

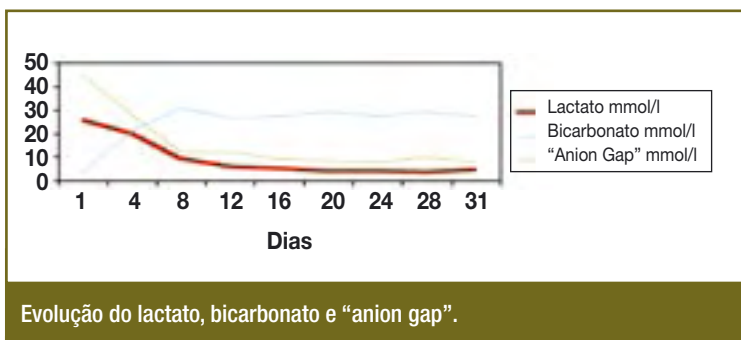


FIG. 3

era normal. Ao longo do internamento manteve-se sempre em taquicardia sinusal e com valores tensionais progressivamente mais elevados, que motivaram a introdução de propranolol.

Apresentou persistentemente dor abdominal, revelando marcadores analíticos de citólise e colestase hepática elevados, sem apresentar icterícia ou sinais de insuficiência hepática. Os marcadores de hepatite B e C eram negativos. Tinha ainda amilase e lipase aumentadas. Foi realizada ecografia abdominal, que

não revelou alterações de novo. A evolução das transaminases, fosfatase alcalina e lipase está exposta no Fig. 4, constatando-se não haver relação entre estas e os níveis de lactato.

A doente desenvolveu progressivamente insuficiência renal não oligúrica, com máxima expressão ao 12º dia de internamento traduzindo-se por ureia de 250 mg/dl, creatinina de 7,2 mg/dl e clearance da creatinina <10 ml/min. Não existiram complicações em termos de equilíbrio ácido-base ou hidroelectrolíticas, optando-se por tratamento conservador. A fase de recuperação decorreu com poliúria. A relação entre os valores de creatinina e os níveis de lactato está representada na Fig. 5. A creatinina apresentou-se mais elevada na 2ª e 3ª semanas, numa fase em que se assistiu a uma recuperação significativa dos níveis de lactato.

Observou-se uma subida gradual da CPK nas primeiras 2 semanas de internamento, com valor máximo de 1114 U/L ao 10º dia de internamento. A LDH subiu na 1ª semana de internamento com pico de 3674 U/L ao 8º dia, descendo depois muito lentamente, mas nunca atingindo, no entanto, os valores normais até à data de alta.

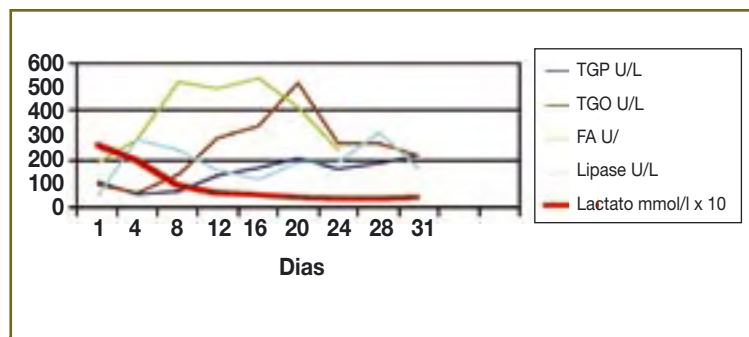
Não houve coagulopatia ou trombocitopenia associadas.

A doente teve como intercorrência uma pneumonia nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* que apresentou boa resposta ao meropenem.

A evolução clínica e analítica foram favoráveis, sendo desconectada do ventilador ao 27º dia de internamento. Encontrava-se no entanto confusa, obedecendo a algumas ordens simples, com diminuição da força muscular (tetraparesia grau 4) e hiporreflexia global. Teve alta da UCIP ao 31º dia de internamento.

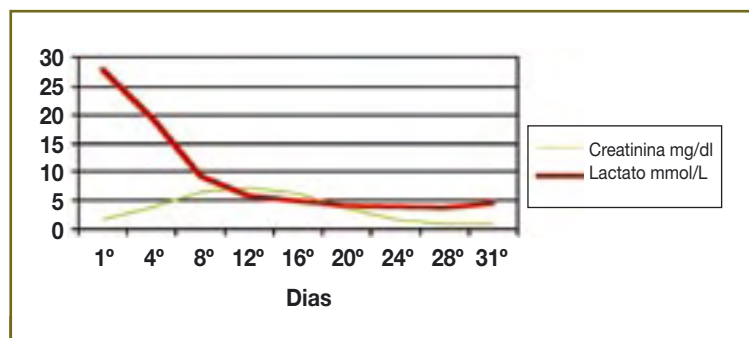
## Discussão

A acidose láctica é classicamente dividida em 2 grupos – tipo A e tipo B. A acidose láctica tipo A é a mais comum e ocorre quando as células produzem adenosina trifosfato na ausência de oxigénio, associando-se a situações de hipoxia, como doenças pulmonares, circulatórias e as hemoglobinopatias. Na acidose láctica tipo B o metabolismo do ácido láctico está alterado na ausência de hipoxia. As causas incluem altas taxas de



Evolução das transaminases (TGP e TGO), fosfatase alcalina (FA), lipase e lactato.

FIG. 4



Evolução da creatinina e lactato.

FIG. 5

glicólise atribuíveis a baixos níveis de ATP (exercício violento), compromisso na fosforilação oxidativa (fármacos, toxinas), acumulação de lactato por deficiência na acção da desidrogenase pirúvica (deficiência de tiamina), altos níveis na produção de ATP a partir da gordura ou baixos níveis de conversão do lactato em glicose.<sup>3,9,10</sup> Qualquer uma destas situações pode estar implicada no doente com infecção VIH.

Os análogos dos nucleosídeos podem desencadear acidose láctica tipo B, devido ao compromisso da respiração celular ao inibir a polimerase  $\gamma$  do ADN das mitocôndrias, um enzima implicado na sua replicação, provocando uma depleção das mesmas.<sup>11,12</sup> A maioria das necessidades energéticas do organismo fica comprometida, visto a fosforilação oxidativa, que ocorre nas mitocôndrias, ser a principal fonte de ATP. Esta situação origina, por um lado, um aumento na produção de lactato, porque a energia tem que ser obtida à custa do metabolismo da glicose no citoplasma

e, por outro, uma diminuição na eliminação do mesmo, porque a sua clearance no ciclo de Cori é ATP dependente.<sup>3,5</sup> A contribuição desta parece ser crítica nos níveis de lacticemia, estando dependente sobretudo da integridade do hepatócito<sup>3</sup> — o fígado contribui em cerca de 50% para a eliminação do lactato, enquanto o rim contribui em 20%.<sup>4</sup> Os doentes com infecção VIH podem ter a via de eliminação hepática comprometida por várias razões. A disfunção dos hepatócitos pode ser secundária à própria toxicidade mitocondrial dos análogos dos nucleosídeos, que pode originar uma diminuição da  $\beta$  — oxidação dos ácidos gordos e uma acumulação de triglicerídeos,<sup>4,11</sup> uma vez que este processo depende de uma fosforilação oxidativa eficaz. Isto traduz-se histologicamente pela presença de esteatose microvesicular.<sup>4</sup> Outras causas para além da toxicidade das mitocôndrias são, por exemplo, a dislipidemia e a insulino-resistência que contribuem para a esteatose hepática, efeitos tóxicos directos de alguns fármacos (ex. nevirapina), abuso de álcool, outros fármacos concomitantes (particularmente AINES, valproato e metformina) e hepatite pelo vírus B e/ou C.<sup>5</sup>

A hiperlacticemia associada aos análogos dos nucleosídeos raramente se associa a acidose, sendo relativamente frequente nos doentes a fazer esta terapêutica, com uma incidência anual de 10 a 21%.<sup>8</sup>

Os factores de risco de evolução de um nível de lacticemia normal ou de um nível moderadamente elevado, mas compensado, para acidose incluem: a duração da terapêutica com análogos dos nucleosídeos (> 6 meses), o tipo de fármaco utilizado, sendo o mais implicado a didanosina e, em seguida, a estavudina<sup>3,5</sup> (a combinação destes dois fármacos potencia o efeito), o sexo feminino, a obesidade, co-infecção pelo VHB ou VHC, esteatose hepática prévia, clearance de creatinina <70 mL/min<sup>7</sup> e determinadas intercorrências, como doenças respiratórias, infecções, abuso de álcool ou administração de alguns fármacos.<sup>3</sup>

A toxicidade mitocondrial dos análogos dos nucleosídeos tem como principais órgãos alvo o fígado, o pâncreas, o músculo-esquelético, o coração, o sistema nervoso e a medula óssea.<sup>1</sup> O quadro clínico é variável e inespecífico. Os sintomas iniciais geralmente in-

cluem náuseas, vômitos e dores abdominais, podendo predominar queixas constitucionais, como fadiga, anorexia, perda de peso, febre e mialgias, quando a instalação é mais insidiosa. É frequente haver uma hepatomegalia dolorosa. Posteriormente surge hiperventilação compensatória. Podem surgir arritmias cardíacas, insuficiência hepática e insuficiência renal. Por vezes são notórias as alterações neurológicas, como cefaleias, síndrome confusional, convulsões, visão turva, parestesias ou vertigem.<sup>2,4,6,8,12</sup>

A terapêutica consiste na suspensão imediata dos anti-retrovirais e tratamento de suporte com apoio ventilatório quando necessário, fluidoterapia e administração de bicarbonato, exigindo em muitos casos a admissão numa unidade de Cuidados Intensivos. O uso intravenoso de bicarbonato parece ser contraproducente, sendo preferível a administração intraperitoneal ou através de hemofiltração.<sup>5</sup> Todos os factores adicionais que possam contribuir para um agravamento da acidose láctica nestes doentes, como por exemplo sépsis, insuficiência cardíaca ou respiratória e hemoglobinopatias, devem ser tratados.<sup>3</sup> A administração de cofactores essenciais como a tiamina, riboflavina, L-carnitina e coenzima Q-10, que melhoram a função mitocondrial e que são usados em doenças mitocondriais congénitas, tem sido adoptada com sucesso em alguns doentes.<sup>4,5,13-16</sup> Não há, contudo, ainda, sustentação científica segura para tal procedimento, dada a inexistência de estudos, visto esta complicação ser muito rara e experiências randomizadas para avaliar a eficácia deste tratamento não serem aplicáveis no presente. Uma revisão dos casos publicados na literatura sugere benefício com esta terapêutica, pelo que tem sido recomendada. Há autores que advogam ainda o uso de ácido tricloroacético, um estimulante da desidrogenase pirúvica que permite reduzir a concentração de lactato.<sup>9,17</sup>

O nível de lactato e a gravidade da acidose são os principais factores de prognóstico.<sup>3,5</sup> A taxa de mortalidade é elevada. Dos casos reportados à FDA, 56% foram fatais.<sup>5</sup> Um nível de lactato superior a 10 mmol/L associa-se a maior mortalidade. Um nível de lactato > 25mmol/L parece associar-se a uma taxa de mortalidade > 87,5%.<sup>14</sup> A razão entre o ADN mitocondrial e nuclear, determinada a partir das células mononucleares do sangue periférico, é mais sensível e específica o nível de lactato na avaliação do risco. Contudo, esta análise está em fase de investigação, supondo-se que no futuro possa ser importante no

manejo de anti-retrovirais em doentes infectados pelo VIH.<sup>18</sup>

O rastreio sistemático do nível de lactato em doentes assintomáticos medicados com análogos dos nucleosídeos não está recomendado. Deve ser realizado se surgirem sintomas de fadiga, perda de peso, dores abdominais ou outros sintomas agudos. Um valor de lactato entre 2,5 e 5 mmol/L exige repetição da análise e monitorização. Se o valor de lactato for >5 mmol/L, deve ser realizada uma gasometria arterial, para avaliação do pH, e interrompida a terapêutica anti-retroviral. Se houver comorbilidade que possa contribuir para o agravamento da acidose láctica, esta deve ser tratada.<sup>5</sup>

Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, parecem ter uma baixa afinidade para as polimerases do ADN mitocondrial; por isso, pensa-se que a combinação destes é segura no tratamento futuro da infecção VIH nestes doentes.<sup>8</sup>

## Conclusão

A doente apresentava como factores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica o tipo de anti-retrovirais com que estava medicada (didanosina e estavudina), o sexo, o excesso ponderal e a presença de esteatose hepática. A apresentação clínica foi semelhante à descrita na literatura, mas a evolução foi mais favorável do que o esperado. A introdução dos cofactores tiamina, riboflavina e L-carnitina pode ter influenciado o prognóstico.

A acidose láctica é uma complicação que deve ser lembrada quando tratamos doentes infectados pelo VIH com análogos dos nucleosídeos. Os efeitos desta patologia nestes doentes, a longo prazo, são ainda desconhecidos. ■

## Bibliografia

1. Catherine L. Cherry and Steven L. Wesselingh. Nucleoside Analogues and HIV: The Combined Costs to Mitochondria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51: 1091-1093.
2. AK Patel, K Patel, J Patel. Lactic Acidosis in HIV-1 Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *JAPI* 2004; 52: 666-669.
3. Graeme Moyle. Hyperlactatemia and Lactic Acidosis: Should Routine Screening Be Considered? *AIDS Rev* 2002; 12(8): 344-348.
4. K. Brinkman. Editorial Response: Hyperlactatemia and Hepatic Steatosis as Features of Mitochondrial Toxicity of Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:167-169.
5. Graeme Moyle. Hyperlactatemia and Lactic Acidosis During Antiretroviral Therapy: Causes, Management and Possible Etiologies. *AIDS Rev* 2001; 3: 150-156.
6. K Boubaker, M Flepp, P Sudre et al. Hyperlactatemia and Antiretroviral

Therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 1931-1937.

7. F Bonnet, M. Bonarek, P Moryat et al. Risk Factors for Lactic Acidosis in HIV-Infected Patients Treated with Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 1324-1328.

8. Vicent Falcó, Dolors Rodríguez, Esteban Ribera et al. Severe Nucleoside-Associated Lactic Acidosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Report of 12 Cases and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 838-834.

9. Friedrich C. Luft. Lactic Acidosis Update for Critical Care Clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001.

10. Brick S. Acosta and Edwin W. Grimsley. Zidovudine-Associated Type B Lactic Acidosis and Hepatic Steatosis in a HIV- Infected Patient. *Southern Medical Journal* April 1999;92 (4):421-423.

11. Michele H. Mokrzycki, Carol Harris, Helen May, Jeffrey Laut and Joseph Palmisano. Lactic Acidosis Associated with Stavudine Administration : A Report of Five Cases. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 198-200.

12. F Bonnet, M. Bonarek, A. Abridj et al. Severe lactic acidosis in HIV-Infected patients treated with nucleoside reverse transcriptase analogs: a report of 9 cases. *La revue de médecine interne* 2003; 24: 11-16.

13. Schramm C, Wanitschke R, Galle PR. Thiamine for the treatment of nucleoside analogue induced severe lactic acidosis. *Anaesthesiol* 1999; 16 (10): 733-735.

14. Claessens YE, Cariou A, Monchi M et al. Detecting life-threatening lactic acidosis related to nucleoside-analog treatment of HIV-infected Patients, and treatment with L-carnitine. *Care Med* 2003 ; 31 (4): 1042-1047.

15. Posteraro AF III, Mauriello M, Winter SM. Riboflavin Treatment of Antiretroviral Induced Lactic Acidosis and Hepatic Steatosis. *Conn Med* 2001; 65: 387-390.

16. Dalton SD, Rahimi Ar. Emerging Role of Riboflavin in the Treatment of Nucleoside Analogue Induced Type B Lactic Acidosis. *AIDS Patient Care STDs* 2001; 15: 611-614.

17. Shaer AJ, Rastegar A. Lactic acidosis in the setting of antiretroviral therapy for the immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Nephrol* 2000 ; 20 (4): 332-338.

18. Valentina Montessori, Natasha Press, Marianne Harris, Linda Akagi, Julio S.G. Montaner. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004 ; 170 (2): 229-238.