

# PARTICULARITĂȚI ÎN TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ A COPILULUI. IMPLICAȚIILE PSIHLOGICE ALE ADERENȚEI LA TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ LA COPIL

Mariana Mărdărescu\*, Carina Jalbă\*\*

## REZUMAT

Infecția HIV pediatrică reprezintă o problemă cu care se confruntă un mare număr de specialiști. Există deosebiri însemnate între copii și adulți nu numai cantitativ cât și calitativ și funcțional privind comportarea farmacocinetică și reactivitatea diferitelor aparate. Din nefericire, tratamentul unui copil HIV pozitiv nu a urmat același curs rapid datorită absenței formelor medicamentoase specifice pediatrice, iar ghidurile terapeutice actuale care privesc copilul sunt bazate pe opinii mai mult decât pe evidențe, trialurile actuale nereușind să clarifice care sunt combinațiile optime pentru inițierea terapiei.

**Cuvinte cheie:** infecție HIV, implicații psihologice, terapie antiretrovirală

## ABSTRACT

### The particularities in the child antiretroviral therapy. The psychological implications of the child adherence to the antiretroviral therapy

The pediatric HIV infection represents a problem wherewith is confronted a large number of specialists. Exist the important discrepance between children and adults not even quantitative how much qualitative and functional concerning pharmacocinetics behavior and the reactivity of the diferent apparatus. Unfortunately, the treatment of HIV infected child do not followed the same quick course by reason of absences of pediatics specific forms and the actually pediatric therapeutic guides are based more on opinion that evidence and the current trials do not succed to clarify which are the optimum combinations for the initiation therapies.

**Keywords:** HIV infection, psihological implications, antiretroviral therapy.

Remarcabilele achiziții în domeniul cercetării fenomenului HIV/SIDA a ultimilor 20 ani, au dat posibilitate clinicianului să folosească asocieri medicamentoase extrem de potente. Acest lucru s-a reflectat pentru prima dată de la debutul "aparent" al epidemiei într-o reducere dramatică a progresiei bolii, morbidității și mortalității adultului infectat HIV în țările care-și pot permite efortul financiar de introducere cât mai rapidă a noilor droguri ARV.

Infecția HIV pediatrică reprezintă o problemă cu care se confruntă un mare număr de specialiști incluzând neonatologii, pediatri, medici de familie, specialiști în medicina adolescentului precum și obstetricieni, infecționiști pediatri, farmacologi, oncologi.

Din nefericire, tratamentul unui copil HIV pozitiv nu a urmat același curs rapid în primul rând datorită absenței formelor medicamentoase specifice pediatrice. Un alt obstacol la reprezentat managementul corect al infecției HIV pediatrice "chiar și în țările dezvoltate" deoarece a necesitat ceva mai mult timp înțelegerea faptului că terapia ARV a copilului derivă "încă" din gândirea pentru terapia adultului.

În țările sărace sau cu posibilități financiare reduse pentru o boală care astăzi este considerată cronică caracteristice sunt:

- slaba calitate a îngrijirii prenatale și postnatale;
- costul prohibitiv al testelor de diagnostic;
- teama de rezultatul pozitiv și stigmatizarea consecutivă;
- consilierea inadecvată sau inexistentă;
- utilizarea la întâmplare a medicației ARV (în funcție

- de momentul lansării medicamentului pe piață);
- testarea tardivă în cursul sarcinii;
- considerarea unui copil infectat HIV/SIDA "ca un adult în miniatură"!

Recentele progrese făcute în cunoașterea dinamicii infecției HIV și a relațiilor sale cu sistemul imunitar alături de noile medicamente ARV au făcut ca domeniul terapiei ARV să fie foarte dinamic. Multe studii se raportează anual modificându-se înțelegerea bolii și modul de abordare al tratamentului. Este foarte clar însă că infecția pediatrică are propriile caracteristici: **copilul nu este un adult în miniatură.**

Ghidurile terapeutice actuale care privesc copilul sunt bazate pe opinii mai mult decât pe evidențe, trialurile actuale nereușind să clarifice care sunt combinațiile optime pentru inițierea terapiei. Există deosebiri însemnate între copii și adulți nu numai cantitativ (vârsta, greutate, suprafața corporală), ci și calitativ și funcțional privind comportarea farmacocinetică și reactivitatea diferitelor aparate. În cadrul primilor ani de viață situația evoluează permanent de la naștere către adolescență.

Probleme particulare apar în studiile de farmacologie clinică și de terapeutică la copii:

- Dificultăți legate de consimțământul informat al aparținătorilor și chiar al copiilor;
- Aspecte etice legate de cercetările fără finalitate terapeutică.
- Necesitatea abordării prin metode epidemiologice a reacțiilor adverse;

\*Dr. Mariana Mărdărescu - Medic primar Boli Infecțioase, Șef secție Pau. Imunodepresie Copii; Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”

\*\*Psiholog Carina Jalbă - Master în psihoterapie și psihodiagnoză

- Complanța copiilor este mai redusă decât cea a adulților (în jur de 50% în condițiile acute, mai puțin în condițiile cronice).

## ABSORBȚIA

Suprafața de absorbție gastrointestinală este mai mare la nou născut și sugarul mic raportat la greutate sau suprafața corporală ceea ce poate crește disponibilitatea după administrarea orală. Reacția sucului gastric este apropiată de neutralitate în primele 10 zile de viață, apoi aciditatea crește – ajungând la valori obișnuite la vârsta de 2 ani.

Aclorhidria relativă a copiilor mici explică biodisponibilitatea crescută a antibioticelor, antiretroviralelor, anticonvulsivanelor. Lipsa hidrolazelor pancreatice nu permite eliberarea metaboliților activi – la dispoziția procesului de absorbție. Cantitatea de betaglucuronidază din intestin este mai mare la nou născut și sugarul mic, ceea ce determină o capacitate sporită de desfăcere a derivaților glucuronoconjugați ai diferitelor molecule, care se elimină prin bilă, ajungând în intestin. Corespunzător este favorizată reabsorbția intestinală.

## DISTRIBUȚIA

La nou născut, mai ales la prematur, apa totală și spațiul lichidian extracelular sunt foarte crescute. Valorile scad rapid spre vârsta de 1 an; apoi lent către valorile adultului până la vârsta de 12 ani. De aceea, la nou născut volumul de distribuție al substanțelor hidrosolubile este crescut iar concentrația plasmatică scăzută (volumul de distribuție al unui medicament reprezintă spațiul în care pătrunde medicamentul). Numeroase medicamente se distribuie preferențial în lichidul extracelular.

Volumul extracelular are variații importante în cursul procesului de dezvoltare: 45% în primii ani de viață și 16% la adult. Apa totală din organism scade în aceeași perioadă de la 85% la 60% din greutatea corporală. Variațiile volumelor lichidiene în raport cu vârsta sunt în corelație strânsă cu modificările suprafeței corporale, fapt care reprezintă un argument în favoarea utilizării suprafeței în stabilirea dozelor. Proporția de grăsime este relativ mai mică la copii fapt care poate influența doza necesară în cazul medicamentelor solubile în grăsime.

Bariera hematoencefalică este mai permeabilă la nou născut și sugar față de alte vârste fapt care permite o traversare mai ușoară a unor medicamente liposolubile. La particularitățile de distribuție contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatică la nou născut și sugarul mic (în comparație cu adultul) ca și dispoziția redusă de legare a moleculelor de medicament pe suprafața macromoleculor proteice ocupate în mare parte de metaboliți endogeni. Legarea de proteinele plasmatică tisulare poate prezenta de asemenea, diferențe.

## EPURAREA

Capacitatea de bioinactivare prin metabolizare hepatică este mică, iar variațiile individuale sunt considerabile. În primele 3 luni – valoarea clearance-lui metabolic este 1/3-1/2 față de adult; crește progresiv ajungând la vârsta de 2-3 ani de 2-6 ori mai mare decât la adult; apoi scade atingând valorile

adultului la cca 10-11 ani. Reacțiile metabolice de oxidare care implică sistemul monooxigenazei sunt foarte scăzute la nou născut și sugar. Reacțiile de glucuronoconjugare sau sulfoconjugare sunt foarte scăzute atingând valorile normale la 3 ani. Activitatea esterazelor crește progresiv până la 12 luni.

Aceste particularități biochimice determină diferențele privind procesele de epurare metabolică a medicamentelor și evoluția lor în timp și explică fenomenele toxice care survin pentru anumite tipuri de medicamente administrate în doze inadecvate în primii ani de viață. Exemple:

- Teofilina –  $T_{1/2}$  la nou născut este de 30 ore față de 9 ore la adult; la 3 luni  $T_{1/2}$  ajunge la 1-1 1/2 oră și ajunge la valorile adultului la cca 12 ani.
- Epurarea fenobarbitalului și a diazepamului este diminuată datorită insuficienței hidroxilării acestor molecule;
- Indinavirul a cărui metabolizare are loc la nivelul citocromului P450; nu există date referitoare la dinamica acestui proces la copii.
- Interacțiune inhibitori de protează + ritonavir.

## EPURAREA RENALĂ

Epurarea renală renală este deficitară în primele luni de viață. Filtrarea glomerulară și secreția tubulară reprezintă 30% din valoarea de la adult – raportat la suprafața corporală. Funcționalitatea renală crește de asemenea progresiv.

Cantitatea de drog medicamentos care este filtrată de glomeruli depinde de fixarea pe proteinele plasmatică – numai drogurile puțin sau foarte puțin fixate sunt filtrate și excretate. Perfuzia renală este de 12 ml/min la naștere și ajunge la valorile adultului la 12 luni. Rata filtrării glomerulare este de 2-4 ml/min la nou născutul la termen și crește la 8-20 ml/min la 2-3 zile de viață și ajunge la valorile adultului la 3-5 luni. Consecutiv eliminării renale insuficiente unele medicamente realizează niveluri ridicate serice asociat unui  $T_{1/2}$  crescut.

Exemplu: Digoxina prezintă o situație particulară - între 1 lună și 2 ani  $T_{1/2}$  este mai scăzut decât al adultului și tot în această perioadă de viață miocardul este relativ rezistent la tonicardice ceea ce presupune administrarea de doze progresiv mai mari.

În afara particularităților de ordin farmacocinetic copiii pot răspunde diferit la unele medicamente datorită unei reactivități deosebite a țesuturilor țintă. Uneori răspunsurile diferite se datoresc unor tulburări metabolice relativ frecvente în patologia pediatrică pe prim plan situându-se acidoza și deshidratarea:

- Acidoza mărește efectul și toxicitatea substanțelor acide, favorizând captarea lor tisulară consecutiv creșterii proporției formei neionizate a moleculei.
- Deshidratarea favorizează de asemenea, reacțiile toxice deoarece scăzând volumul de distribuție mărește concentrația medicamentelor în sânge și țesuturi.
- Aport hidric necorespunzător, stări patologice (febră, diaree, vărsături etc.) corelate cu administrarea unor medicamente ARV.

În privința diferitelor grupe terapeutice folosite la copii au fost semnalate următoarele probleme:

- **Antibioticele** - insuficiența cunoaștere a:
  - susceptibilității copiilor la reacțiile adverse;

- modificărilor caracteristice patologiei infecțioase pe măsura creșterii
- particularităților cinetice ale antibioticelor
- **Anticonvulsivantele** – insuficienta considerare risc/beneficiu;
- **Medicația antiasmatică** – tendință la abuz în practica pediatrică;
- **Citostaticele** – dificultatea evaluării eficacității și inocuității.
- **Antiretroviralele** – insuficienta cunoaștere a:
  - răspunsului virusologic și imunologic;
  - diferențe față de adult privind rezistența la antiretrovirale;
  - susceptibilității copiilor la reacțiile adverse;
  - date farmacocinetice prin analogie cu adultul.

### Raportul terapie ARV/evoluție și dezvoltare/manifestări clinice în infecția HIV pediatrică

Majoritatea copiilor infectați, expuși la HIV prin transmitere verticală vor dezvolta anumite semne și simptome de boală după 2-4 ani de viață. Copiii cu debut precoce (20% din cei infectați) au prognostic prost și vor prezenta simptomele bolii în primul an de viață, reprezentate de manifestări neurologice și infecții oportuniste. Al doilea mod de debut "debut tardiv" reprezintă 80% din cazuri și au o progresie lentă a bolii și o supraviețuire mai lungă. Spectrul bolii HIV la copilul mare este similar adultului cu mici excepții.

Adolescența constituie o perioadă de graniță între copil și adult în privința dozajului (criteriile Tanner); se recomandă monitorizarea acestui grup îndeaproape la nevoie modificându-se dozele de ARV în plus spre adult sau în minus spre dozele pediatrice.

Specialiștii în infecția HIV/SIDA la copii trebuie să ia în considerație diverse regimuri de terapie ARV în funcție de numeroși factori:

1. Aspecte particulare privind farmacologia clinică pediatrică;
2. Existența formelor medicamentoase pediatrice;
3. Impactul orarului de administrare a medicației asupra calității vieții incluzându-se aici: numărul de medicamente, frecvența administrării, abilitatea de co-administrare cu alte medicamente prescrise;
4. Condițiile sociale ale familiei și nivelul de educație;
5. Etnia;
6. Toxicitatea metabolică și nemetabolică a medicației ARV (reduțabilă mai ales la copil);
7. Abilitatea celui care îngrijește copilul de a manipula regimuri complexe medicamentoase pentru a facilita aderența efectivă la terapie;
8. Posibilele interacțiuni medicamentoase;
9. Evaluarea corectă a falimentului creșterii și a tulburării de natură neuropsihică;
10. Suportul nutrițional, care nu reprezintă o intervenție în primul rând, ci este o necesitate pentru calitatea vieții, bioactivitatea drogurilor ARV, restabilirea funcției imune;
11. Accesul la tratament și asigurarea continuității combinației ARV;
12. Consilierea terapeutică;
13. Aderența la terapie ARV;

### 14. Cunoașterea (dezvăluirea) diagnosticului.

În Institutul de Boli Infecțioase „Prof.Dr.Matei Balș” s-a desfășurat un studiu care a avut ca obiect determinarea factorilor care influențează aderența la terapia antiretrovirală. În prima fază lotul a fost alcătuit din **120 de copii cu vârsta cuprinsă între 12-14 ani**. Din punct de vedere al încadrării în stadiul de dezvoltare, cronologic acești copii pot fi considerați puberi, însă din punctul de vedere al dezvoltării cognitiv-emoțional-motivaționale se încadrează în stadiul micii școlarității, fapt demonstrat cu ajutorul testelor psihologice. Nu se poate vorbi despre retard mental, ci despre insuficienta stimulare a copilului din punct de vedere educațional. Marea majoritate a copiilor care au participat la studiu sunt născuți în perioada 1988-1989 și au fost depistați seropozitivi în perioada 1998-2001. De la naștere până în momentul depistării au suferit numeroase internări. Acest fapt i-a determinat pe părinți să-și îndrepte grija și atenția către copilul bolnav. Atenția excesivă, transformată în hiperprotecție nu au determinat copilul să se dezvolte, ci mai degrabă să rămână prizonierul unui stadiu de dezvoltare care nu este în concordanță cu vârsta cronologică.

Caracteristicile dezvoltării cognitiv-emoțional-motivaționale sunt cele care influențează aderența la terapia ARV și nu obișnuința în timp cu tratamentele orale sau injectabile. Aceste deprinderi se pierd sau se diminuează odată cu înaintarea în vârstă și cu câștigarea din partea copilului a independenței de acțiune în raport cu adultul, fapt demonstrat cu numărul mare de copii care au întrerupt cel puțin odată schema de terapie:

- 15,4% au reclamat numărul mare de comprimate care trebuie luate într-o doză sau în general
- 5,8% au reclamat stări de disconfort datorate reacțiilor adverse
- 8,3% nu au înțeles de ce trebuie să ia un număr mare de comprimate pe o perioadă nelimitată

Diferiți factori au fost asociați cu lipsa de aderență la tratament.

Primul factor identificat în studiul nostru, care a determinat aderența scăzută la tratament a fost **dificultatea administrării continue a terapiei ARV**.

**Discontinuitatea administrării terapiei ARV** a fost influențată de:

Numărul mare de tablete care trebuie administrate într-o doză sau în general	14,16%	
Teama de reacțiile adverse	8,3%	
Copilul nu este supravegheat îndeajuns de părinți atunci când trebuie să-și ia medicația ARV	18%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 7% se află în grija fraților, în special surori cu puțin mai mari decât ei;</li> <li>· 8% se află în grija bunicii</li> </ul>
Unul dintre medicamentele din schema de terapie are reacții adverse	4,5%	
Doza de prânz trebuie administrată la școală și de teama de a nu fi văzut de profesori sau colegi evită s-o ia.	3%	

Un alt factor destul de important care a influențat aderența

la terapia ARV a fost **structura familiei și problemele de comunicare între părți**. Datele studiului ne-au arătat că într-o proporție de 12,5%, copiii au provenit din familii cu probleme de comunicare sau în care au apărut tensiuni (descărcate prin acte violente-verbale sau fizice) au renunțat la terapia ARV.

**Un al treilea factor identificat și care se află în strânsă legătură cu tratamentul ARV a fost nivelul tonusului psihic.**

Statutul de bolnav modifică modul în care răspunde pacientul din punct de vedere emoțional. Inițierea terapiei ARV poate influența nivelul tonusului psihic al pacientului în funcție de efectele pe care le are asupra sănătății lui.

• Atunci când starea de sănătate s-a îmbunătățit datorită terapiei ARV și tonusul psihic a crescut. Menționăm următoarele situații:

- 11,6% dintre cei care au participat la studiu, și-au recăpătat capacitatea de acțiune, au putut participa fizic la activitățile recreative;
- 10% și-au reluat cursurile școlare întrerupte din cauza bolii;
- 16% s-au reintegrat în grupul de egali;

• Există și situații în care terapia ARV nu a dat rezultatele așteptate. În această situație tonusul psihic a scăzut și au apărut următoarele probleme:

- 18% au dezvoltat depresie și anxietate;
- 15% au frecventat coșmaruri și somn agitat;
- 3% au devenit irascibili și agitați, unii având și crize de autoagresivitate și heteroagresivitate;
- 0,9 au dezvoltat pseudohalucinații.

**Atitudinile și expectațiile pacienților sau aparținătorilor acestora în legătură cu tratamentul și boala pot influența aderența la terapia ARV.**

• Unii părinți (9,16%) consideră că nu ar trebui să înceapă terapia ARV deoarece copilul oricum suferă de o boală incurabilă;

• Există și situații în care părinții (62,5%) înțeleg că terapia ARV îmbunătățește starea de sănătate a copilului și acceptă terapia.

**Un număr foarte mare de copii care au participat la studiu nu își cunoșteau statutul serologic**, situație foarte des întâlnită printre copiii seropozitivi cu vârsta cuprinsă între 12-14 ani. Datorită avansării în vârstă și trecerii în alt stadiu de dezvoltare (adolescență), s-a impus dezvoltarea diagnosticului.

Dezvăluirea diagnosticului trebuie făcută atunci când copilul și părintele sunt pregătiți emoțional. Pot fi menționate mai multe situații legate de dezvoltarea diagnosticului:

Copii care nu au fost pregătiți pentru a afla diagnosticul și care în momentul dezvăluirii au refuzat terapia ARV și au început să se autoizoleze. Nu au mai mers la școală, au pierdut contactul cu prietenii, au devenit apatici. Gândul dominant: moartea. .... 6%
---

Copii care nu au fost pregătiți dar care în momentul în care au aflat diagnosticul au început să lupte pentru viața lor, colaborând foarte bine cu părinții și medicii. Și-au păstrat optimismul și echilibrul. .... 11,4%
--

Copii care au fost pregătiți pentru aflarea diagnosticului și care au primit vestea într-o manieră adaptată, colaborând foarte bine cu medicii și părinții. .... 14,2%
--

Cu toate că au fost pregătiți nu au putut să accepte în timp statutul de bolnav, având reacții emoționale disproporționate, mai ales în momentele în care sufereau internări. ... 5,7%
--

Există situații în care reacțiile emoționale disproporționate au dus la agravarea stării de sănătate. Emoțiile au un puternic efect asupra sistemului nervos autonom, care la rândul lui influențează sistemul imunitar. Aici rolul psihologului este destul de mare. Copiii care au participat la programe de psihoterapie centrate pe întărirea motivației și creșterea aderenței la terapia ARV, au devenit mai flexibili și au adoptat un comportament adoptat. Au început să colaboreze mai bine cu părinții și medicii iar starea lor de sănătate s-a îmbunătățit. Dar ceea ce este mai important este faptul că au învățat și acceptat că nu sunt nemuritori.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. D.Goleman – *Inteligența emoțională*. Ed.Curtea Veche, București, 2001.
2. MSF – Comisia Națională de Luptă anti-SIDA – *Ghid terapeutic în infecția HIV*. București, 2001.
3. MSF – Comisia Națională de Luptă anti-SIDA – *Manual pentru îngrijirea copilului infectat cu HIV*. Ed.VANEMONDE, București, 2002.
4. Pauline Morand de Jouffrey – *Psihologia copilului*. Ed.Teora, București, 1998.
5. Philip A.Pizzo, Catherine M.Wilfert – *Pediatric AIDS – The Challenge of HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents*, 3<sup>rd</sup> editon. Lippincott Williams & Wilkins, 1998, pp.67-105; 463-487; 729-732.
6. V. Stroescu – *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ediția a VII-a. Ed.Medicală, București, 2001, pag.161-172.