

## Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+

### Changes profile in patients of HIV + blood count

Rodrigo Corrêa Carvalho<sup>1</sup>  
Erica Ripoll Hamer<sup>2</sup>

#### Resumo

O laboratório de Hematologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas tem um perfil de atendimento voltado especialmente para pacientes portadores do vírus HIV. O hemograma apresenta alterações frequentes, o que requer acompanhamento, visando à qualidade da interpretação da interpretação dos valores encontrados. Realizou-se um levantamento no período de 01/01/2013 a 01/01/2014 para obtenção do panorama epidemiológico da doença, do tratamento antirretroviral, buscando-se evidenciar as discrasias e suas causas. Compararam-se os dados das alterações no hemograma de pacientes HIV+, do laboratório de hematologia, com os dados da literatura, relacionando-os às alterações mais frequentes no hemograma, classificadas de acordo com ponto de corte preconizado pela DAIDS (*Division of AIDS*). Obteve-se o total de 22.419 registros de solicitações de exames com 16.582 (74%) exames hematológicos para pacientes HIV+; destes, 12.122 hemogramas. Entre as alterações selecionadas, encontrou-se anemia em 4.450 (37%) pacientes, a plaquetopenia foi um achado característico em 1.956 (16%) pacientes e a macrocitose foi predominante em 1.644 (13%) de pacientes. A linfopenia e a reatividade linfocitária com 12% de frequência, ou 1.411 e 1.420 pacientes, e a pancitopenia preocupa com 1.259 (10%) registros. Os números correspondem ao descrito na literatura, e corroboram a importância da ampliação da discussão sobre a ação dos antirretrovirais no organismo.

#### Palavras-chave

HIV; Hematologia; Antirretrovirais

## INTRODUÇÃO

O vírus HIV é membro do gênero *Lentivirus*, da família *Retroviridae*. É responsável por grande morbimortalidade, associada em grande número dos casos à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Estima-se que aproximadamente 718 mil pessoas vivam com HIV no Brasil, com notificação de 686.478 casos desde o início da epidemia. No aterrador cenário, observam-se 37.446 novos casos por ano, onde 13.781 foram descritos como novos somente no primeiro semestre de 2013.<sup>(1)</sup>

Deste montante, infelizmente apenas 80% conhecem o seu diagnóstico. A taxa de novos casos vem crescendo com números próximos aos 2%, sendo menor nas regiões sudeste e sul, e maiores nas outras regiões, principalmente no Nordeste.<sup>(2)</sup>

No mundo, mais de 7 mil pessoas são infectadas com o vírus diariamente, e uma pessoa morre a cada 20 segundos de uma doença relacionada à AIDS. A doença é atualmente a 5ª causa de morte entre adultos, sendo as mulheres as mais afetadas, na faixa etária entre 15 e 49 anos.<sup>(3)</sup>

A África subsaariana continua sendo a região mais atingida, representando 60% das pessoas vivendo com HIV no mundo, com as mulheres, como visto, mais vulneráveis, representando 58% do total. Em áreas como o Caribe, o Leste europeu e a Ásia central, observa-se uma prevalência de 1% na população em geral, sendo regiões afetadas pela epidemia.<sup>(3)</sup>

Na atualidade, avanços marcantes encontram-se disponíveis no tratamento do HIV, porém, muitas das alterações hematológicas se devem ao mesmo. Portanto, des-

<sup>1</sup>Mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense/UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Infectologia – Manguinhos - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Visitante do DHE/UERJ/IBRAG. Professora do Mestrado em Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense/UERJ, em Ensino na Saúde/UERJ Pós-Doutorado em Ensino da Saúde/UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesse: não há conflito de interesse

Suporte financeiro: não há custo a ser mencionado

Artigo recebido em 26/01/2016

Artigo aprovado em 11/05/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600464

cerram-se a seguir opções terapêuticas para a doença em questão e as consequências hematológicas encontradas.

## A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Apesar de inúmeros relatos datados de 1975, foi catalogado o primeiro caso de depressão imunológica aguda apenas em 1981 pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos Estados Unidos, com identificação processada em 1982, sendo seu agente etiológico o retrovírus, pertencente aos lentivírus. Neste ínterim, o vírus recebeu a denominação "Wrath of God" (WOG) ou ira de Deus em português.<sup>(4)</sup>

O novo vírus não demora a receber o nome HTLV-III pelas características de sua constituição estrutural e biologia, como o fato de ser linfotrópico, e, em 1986, a comunidade científica aceita a nomenclatura final de Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). O HIV foi alvo de intenso preconceito pelo fato de os primeiros casos terem sido identificados em grupos homossexuais masculinos, os quais tinham seu comportamento sexual julgado e considerado, na época, promíscuo pela sociedade.<sup>(4)</sup>

Na década de 90, a terapêutica para o HIV, baseada no TARV (terapia antirretroviral), surge como opção à monoterapia centrada na Zidovudina. A morbimortalidade, após a utilização do tratamento em questão, apresentou decréscimo considerável, representando, se não a cura, uma perspectiva completamente diferente no cenário epidemiológico.<sup>(4)</sup>

Porém, nem todos os aspectos são favoráveis nesta seara, e a adesão ao tratamento tem se mostrado difícil, devido às condições de toxicidade e interação dos medicamentos. A não adesão ao tratamento poderá proporcionar o surgimento de cepas virais resistentes à terapia antirretroviral, diminuindo a sobrevivência do paciente e se tornando uma preocupação extra para os organismos de saúde internacionais.<sup>(5)</sup>

Em 1996, a intervenção clínica sofreria uma revolução, com a implantação da Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART). O HAART, é a combinação dos inibidores de protease e transcriptase reversa, perfazendo ao menos três drogas antirretrovirais (ARV), e representa na atualidade a forma mais eficaz na redução da carga viral plasmática de RNA-HIV-1 para níveis indetectáveis.<sup>(5)</sup>

Os esquemas terapêuticos utilizados seguem algoritmo baseado em condições clínicas e laboratoriais, encontrando-se normatizado pelo Ministério da Saúde e divulgado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2002, que, em todo o mundo, 6 milhões de pessoas necessitariam de Terapia Antirretroviral (TARV), sendo que somente 230.000 tiveram acesso ao coquetel.<sup>(5)</sup>

Os Antirretrovirais (ARV) dividem-se em quatro grupos:

1. *Inibidores da transcriptase reversa*: São exemplos neste grupo, fármacos pertencentes à lista de medicamentos essenciais (LME), a zidovudina (AZT), a didanosina, a estavudina, a lamivudina, o abacavir. Além destes, temos a nevirapina, o efavirenz. Este grupo de ARV se subdivide em três elementos: inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR), inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR); inibidores nucleotídicos da transcriptase reversa.<sup>(6)</sup>

2. *Inibidores da protease*: São exemplos neste grupo, o Saquinavir, o Ritonavir, a Indinavir, o Nelfinavir e o Lopinavir.

3. *Inibidores de integrase*: O único exemplar é o Raltegravir.

4. *Inibidores de fusão*: O único exemplar é o Enfuvirtida.

O mecanismo de atuação em conjunto dos antirretrovirais reside no fato de bloquearem a atuação de enzimas fundamentais na replicação, e, portanto, na propagação do vírus no interior das células do hospedeiro.<sup>(6)</sup>

O aspecto abordado neste levantamento está associado às alterações hematológicas, provocadas ou não pelos ARV's, que corroboram para alterações quantitativas e qualitativas no hemograma.

Universalmente aceitos, a normalização da contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação de carga viral são os principais biomarcadores de eficácia de resposta terapêutica pelo TARV, porém, independente do que se observa nos biomarcadores citados, outros elementos podem ser destacados com relevância secundária, portanto, sem apresentar importância inferior na predição do risco de evolução para a SIDA, e, talvez, neste contexto, os que mais se destaquem sejam as alterações hematológicas, e várias razões estão associadas a esta afirmação, assim como o menor custo dos exames, praticidade dos mesmos, com agilidade nos resultados.<sup>(1)</sup>

Como se apresentam as discrasias – Alterações no perfil hematológico do paciente produzido por fármacos – e alterações hematológicas no hemograma dos pacientes? Nas próximas linhas, trataremos o contexto.

## ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA DO PACIENTE HIV+

Os exames hematológicos são rotineiramente solicitados, apresentam uma relação entre custo e benefício embutidos os quais satisfazem as necessidades do clínico assistente no tratamento e acompanhamento de pacientes em infectologia.<sup>(7)</sup>

Dentre os exames possíveis destaca-se o hemograma, exame escolhido no presente estudo, por mostrar-se relevante em todas as fases de intervenção junto aos pacientes portadores de doenças infecciosas, especialmente no paciente soropositivo, revelando-se insubstituível no controle

de anemias, na percepção do agravamento do quadro infeccioso, no monitoramento de alterações medulares, ou mesmo na observância de interações farmacológicas.<sup>(8)</sup>

As alterações hematológicas no paciente são multifatoriais e podem ser categorizadas, de acordo com a origem, em alterações proporcionadas por mecanismos associados a infecções, causadas por depleção de produção celular associada à infiltração da medula óssea por neoplasias, ou por ação mielossupressora farmacológica. A hemocaterese – processo de destruição de células sanguíneas – também ocorre devido à lise esplênica prematura, presença de autoanticorpos, síndrome hemofagocítica, púrpura trombocitopênica trombótica, ou, mais uma vez, discrasia por fármacos.<sup>(9)</sup>

A zidovudina e a lamivudina, por exemplo, segundo relatório da OMS, podem induzir comumente agranulocitose e anemia nos pacientes. Já a associação de zidovudina com sulfametoxazol-trimetoprim intensifica a discrasia, evidenciando uma anemia grave (hemoglobina < 8g/dL).<sup>(6)</sup>

Em estudo coordenado pela Universidade Federal do Estado de São Paulo, com 37 pacientes acometidos por acidentes ocupacionais, que fizeram uso de ARV, 20% apresentaram alterações hematológicas consistentes, o que nos apresenta uma boa referência do potencial indutor de discrasias pelos fármacos preconizados na terapêutica contra o vírus HIV.<sup>(10)</sup>

O uso da terapia antirretroviral de alta eficácia à base primordialmente de Zidovudina (AZT) proporciona anemia, o que, segundo a literatura, marca o início dos sintomas entre quatro e doze semanas após o início da terapêutica.<sup>(11)</sup>

A anemia no HIV possui caráter multifatorial, sendo causada por inúmeras causas, como hemorragias gástricas, deficiência dietética, anemia hemolítica, deficiência na produção de eritropoetina e aplasia de medula.<sup>(12)</sup>

Estima-se que 1.62 bilhão de pessoas, ou 1/4 da população mundial tenham anemia, sendo, portanto, considerada hoje, até na população soronegativa, causa de extrema preocupação. Este achado nos pacientes soropositivos parece ser recorrente.<sup>(13)</sup>

Como se percebe no trabalho de Jaganath et al.,<sup>(13)</sup> a prevalência na população de Uganda e Zimbábue ficou em 43% pré-terapia, diminuindo gradualmente para 13% após 96 dias de uso da terapia antirretroviral.

A anemia se apresenta nos pacientes com perfil normocítico e normocrômico inicialmente. Em crianças, observa-se um perfil de anemia idêntico ao do adulto.<sup>(14)</sup>

Dentre as anemias, estudo relevante aponta que 15% são conceituadas como megaloblásticas, 25% como ferro-pênicas, 30% como de origem clínica e 30% devido à carência mista.<sup>(15)</sup> Segundo Meidani et al.,<sup>(16)</sup> em relação à distribuição da anemia entre os gêneros, observa-se uma prevalência maior no gênero feminino, com 73% de frequência, contra 27% do gênero masculino. O mesmo perfil foi

encontrado por Takuva et al.,<sup>(17)</sup> com frequência de anemia em pacientes do sexo feminino estimada em 30% contra 18,9% de pacientes do sexo masculino.

Observa-se, na anemia, evolução para o perfil microcítico hipocrômico, associada à reticulopenia, constituindo marcador inespecífico, vinculado a aumento na taxa de mortalidade, passando por pancitopenia, ou por diminuição individualizada dos elementos celulares (oligopenia), com, em média, 40% dos pacientes apresentando plaquetopenia e 70% evoluindo para a AIDS com neutropenia, linfopenia isolada, alterações do Volume Corpuscular Média (VCM).<sup>(13)</sup>

Estudos demonstram que as alterações medulares cursam com mielodisplasias em 32% dos pacientes com HIV, afetando a morfologia das hemácias (poiquilocitoses), além de alterar a cinética de produção, induzindo incremento da hematopoiese em 53% dos casos.<sup>(18)</sup>

Estudo realizado com crianças africanas apontaram que 33% destas tiveram anemia severa por interação do vírus HIV com a célula progenitora CD34+ e 35% apresentaram citopenia por ação intensa do vírus nas células progenitoras exclusivas da linhagem eritroide. Esta interação pode se dar pela ação direta do vírus nas células progenitoras, alterando a expressão de genes nestas células, pela ação tóxica dos ARV's e alteração da expressão de interleucinas, como a interleucina 6 (IL-6).<sup>(19)</sup>

A observância do nível de hemoglobina considerada crítica, ou < 8 g/dL, durante o início do TARV, se mostra de tamanha importância que se convencionou monitorá-la, além da quantificação dos linfócitos T CD4+, geralmente considerada preocupante em níveis < 200 células, e do Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 18. Os três elementos, corroboram para anemia, desnutrição associada à perda de capacidade imune, um quadro de primordial atenção.<sup>(20)</sup>

Como alternativa ao tratamento da alteração hematológica relatada, Oliveira et al.<sup>(21)</sup> recomendam o tratamento dos pacientes com eritropoetina, além do uso de outros marcadores como a beta-2-microglobulina e a neopterinina como adjuvantes à hemoglobina no controle da gravidade pela AIDS.

A anemia megaloblástica tem sua etiologia no paciente HIV positivo, baseada em dois aspectos: o primeiro referente à toxicidade do AZT, proporcionando dificuldade na absorção de cobalamina e ácido fólico, e o segundo vinculado à fase de anemia crônica, já na AIDS, onde o déficit nutricional é evidente. Outro encontro característico tem sido relatado na ação inibitória mitocondrial dos hepatócitos, provocando dislipidemias.<sup>(22)</sup>

A caracterização laboratorial desta anemia realiza-se pela presença de Volume Corpuscular Médio (VCM) acima de 100 fL, com deficiência nos valores de ácido fólico e vitamina B12, além de encontro eventual em hematoscopia de macrócitos normocorados, ou hiperacorados. Segundo estudo realizado na cidade de Maringá, no ano de 2010,

revelou-se presente com alterações relacionadas ao ácido fólico em 57% a 64% dos casos, e, quanto à deficiência de cobalamina, em 10% a 39% dos pacientes.<sup>(21)</sup>

Estudo de Gutierrez et al.<sup>(23)</sup> apontam como solução para o agravamento da anemia megaloblástica a substituição do esquema lamivudina/AZT + efavirenz, por drogas inovadoras como o Combivir® e o Stocrim®.

Em estudo recente, Araújo e Costa<sup>(12)</sup> revelam a relação direta entre a plaquetopenia e o agravamento do quadro da infecção pelo HIV. Seu mecanismo de instalação é igualmente multifatorial, tendo a entrada do vírus franqueada pelo receptor CXCR4, e, após a entrada, a mudança na conformação morfológica do fragmento celular, e a partir deste momento, a apoptose é deflagrada. A multifatorialidade reside nas seguintes premissas:

1. Indução direta de apoptose pelo vírus;
2. Dismegacariopoese, com produção anormal de plaquetas na medula;
3. Destruição de plaquetas no sangue periférico, por reação cruzada de anticorpos contra HIV.<sup>(24)</sup>

A medula é afetada gerando decréscimo na produção, ou maturação das plaquetas, geralmente por interação com os fármacos presentes no HAART, sendo alguns deles: cotrimoxazole, pentamidine, pyrimethamine, ganciclovir, fluconazole, rifabutin, alpha-interferon, clarithromycin, didanosine, amphotericin B, indinavir, ritonavir. O mecanismo indutor da discrasia farmacológica parece estar relacionado com a indução na produção de anticorpos da classe IgG contra plaquetas nos pacientes.<sup>(25)</sup>

A Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) é, segundo a literatura, a maior causa de trombocitopenia nos pacientes com HIV, majoritária do gênero masculino, e caucasiana, com média de idade em torno dos 42 anos. A hemorragia vem acompanhada de contagem de plaquetas em torno de 50.000/mm<sup>3</sup> e ocorre em 40% dos pacientes. Já a trombocitopenia causada por infecção oportunista é mais comum na coinfeção pela *M. tuberculosis* (31%), seguida do citomegalovírus (19%).<sup>(26)</sup>

A glicoproteína de envelope gp120 parece induzir a capacidade clonogênica e induzir à apoptose por mecanismo Fas-dependente – mecanismo indutor da ativação de caspases, primordial para a ocorrência do processo de apoptose, dependendo do receptor Fas.

Por outro lado, a gp160 parece induzir as células T no processo de estímulo à hiperplasticidade medular com ação direta nas células progenitoras desta linhagem.<sup>(27)</sup>

O Antígeno Grupo Específico (gag) do HIV parece induzir a fagocitose por mononucleares, dificultando a expansão das colônias de células recém-formadas. Citocinas também são descritas com função aplásica, como a TGF-beta, pois o bloqueio desta citocina provocou tanto *in vitro*, quanto *in vivo*, uma modificação completa no quadro, com desfecho totalmente favorável.<sup>(27)</sup>

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo trata de estudo descritivo, partindo de levantamentos realizados do número de atendimentos no laboratório no período de 1º de janeiro de 2013 a 1º janeiro de 2014, visando à obtenção dos resultados de pacientes HIV positivos que compõem o perfil de assistência do antigo Laboratório de Análises Clínicas, localizado no INI-Evandro Chagas.

Como alvo de obtenção de dados referentes às alterações no hemograma de pacientes HIV positivos, objetivando comparação com literatura especializada, foram utilizados os resultados dos hemogramas de pacientes ambulatoriais e internados, atendidos no INI-Evandro Chagas, alocados na seção de hematologia do Instituto Nacional de Infectologia.

Foram analisadas as solicitações médicas de exames laboratoriais (dados brutos) preenchidas e encaminhadas à Seção de Hematologia ao longo do período pré-estabelecido. O campo "indicação clínica" das solicitações foi analisado, sendo aceito, e, portanto, contabilizados no estudo os resultados que continham a informação SIDA, HIV+, B24 (sigla do Cadastro Internacional de Doenças para HIV), ou rotina. A análise teve por finalidade definir o quantitativo de pacientes que entrariam no estudo.

O levantamento do número de hemogramas realizados na Seção de Hematologia e a comparação com o restante dos exames hematológicos foram possíveis utilizando-se o banco de dados presente na rede do laboratório de hematologia, em pasta pública, intitulada "*metasdepa*", o qual contém a estatística mensal e anual de exames realizados em cada Seção.

Conclui-se o levantamento com a seleção das alterações hematológicas encontradas nos bancos de dados como o SciELO, Lilacs, Pubmed, Medline e Google Acadêmico, com o objetivo de orientar-nos acerca das alterações hematológicas mais expressivas. Como base para a pesquisa destes mecanismos foram selecionados artigos relacionados a cada alteração discutida no hemograma, usando-se como parâmetro para a seleção a relevância da informação contida.

O levantamento bibliográfico buscou alterações típicas nestes pacientes e os possíveis mecanismos indutores destas. Foram utilizadas, portanto: anemia, pancitopenia, linfopenia, leucemização, macrocitose, presença de linfócitos reativos e plaquetopenia.

Selecionadas as alterações consideradas relevantes, utilizando-se como base a literatura, foi realizado o estudo da frequência, através de porcentagem, para demonstrar o perfil das alterações encontradas nos resultados de hemograma de pacientes HIV positivos, atendidos na unidade de estudo.

Foram incluídas neste estudo somente solicitações médicas de exames contendo hemograma, corresponden-



tes ao período mencionado, que apresentaram a indicação clínica que remeta ao HIV, sendo aceitos os termos, "rotina", "B24", "AIDS" ou "controle". Os pedidos que não apresentaram a indicação clínica foram submetidos à busca no SERVLAB (Servidor do Laboratório de Análises Clínicas), para checar a existência da informação previamente ausente na solicitação do exame. As existências das alterações foram observadas, pedido a pedido, item a item e plotadas em banco de dados organizado em planilha Excel, versão 2003 da empresa Microsoft Corporation.

Para que se possa classificar um achado como sendo uma alteração, tornou-se necessária a inclusão de pontos de corte, ou valores de referência para cada alteração. Os mesmos foram delimitados utilizando a tutela da DAIDS (Division of AIDS) da OMS, e valores do POP (Procedimento Operacional Padrão) da Seção de Hematologia.

A seguir, visualizam-se as sete alterações selecionadas e os respectivos pontos de corte:

1. Anemia – hemoglobina para homens abaixo de 14 g/dL e mulheres abaixo de 12 g/dL;
2. Leucemização – presença de características leucêmicas, como leucocitose e células blásticas na hematoscopia;
3. Pancitopenia – presença de diminuição nos valores dos elementos celulares (leucócitos < 5.000 /mm<sup>3</sup>, hemácias < 4.000.000 /mm<sup>3</sup> e plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup>);
4. Reatividade linfocitária – presença ou ausência de características morfológicas compatíveis com a presença de linfócitos reativos;
5. Plaquetopenia – presença de plaquetas em contagens inferiores a 150.000 /mm<sup>3</sup>;
6. Linfopenia – presença de contagens absolutas de linfócitos inferiores a 1.000 /mm<sup>3</sup>;
7. Macrocitose – presença de VCM (volume corpuscular médio).

As duas alterações hematológicas mais frequentes no nosso estudo tiveram os resultados comparados a cinco artigos selecionados para cada alteração.

### Ética

O projeto que moldou o artigo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/FIOCRUZ, sob o parecer nº 931.546.

## RESULTADOS

O levantamento realizado nos arquivos de solicitação de exames médicos (dados brutos dos exames), realizados na Seção, como se observa na Figura 1, aponta um universo total de 22.419 exames hematológicos, no período selecionado, onde observa-se que 16.582 exames, ou seja, 74% destes são solicitações para pacientes HIV positivos, contra 5.837 exames, ou seja, 26% das solicitações corres-

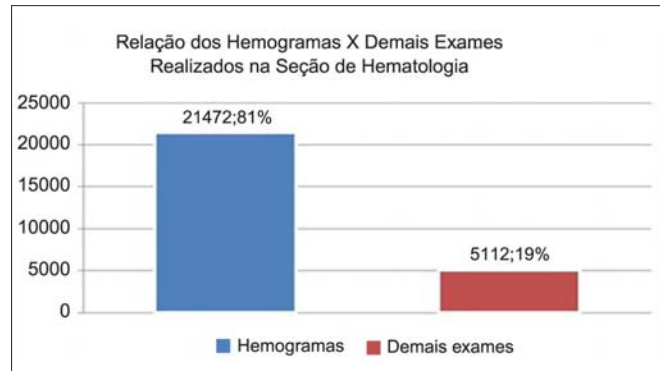


Figura 1. Gráfico representativo do número anual (1º de janeiro de 2013 a 1º de janeiro de 2014) de solicitações de hemogramas em comparação com os demais exames realizados na Seção de Hematologia.

pondentes a pacientes com outras doenças de origem infecciosas que não HIV.

Já o estudo dos arquivos de estatística da Seção demonstrou ser o hemograma o exame mais solicitado, como se observa na Figura 2, onde compreende um total de 26.583 exames, representando este total os analitos: hemograma, VHS, tempo de atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e contagem de reticulócitos. O hemograma, como mencionado, alcançou 21.472 (81%) dos analitos solicitados.

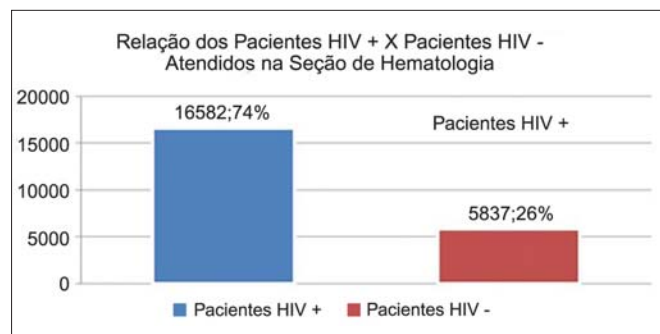


Figura 2. Gráfico representativo do número anual (1º de janeiro de 2013 a 1º de janeiro de 2014) de pacientes atendidos com HIV relatado no prontuário X total de pacientes atendidos HIV.

Após descerrarmos acerca da frequência dos pacientes infectados pelo vírus HIV atendidos e sobre o total de exames realizados na Seção, resta-nos os resultados das alterações no hemograma.

Nosso estudo incluiu neste levantamento 12.140 solicitações de hemogramas de pacientes infectados pelo vírus HIV, e como podemos observar na Figura 3, a anemia, aparece como a alteração mais recorrente, atingindo 4.450 pacientes (37%). Em seguida, os dados demonstram que a plaquetopenia é achado característico em 1.956 pacientes (16%). A macrocitose aparece em nosso estudo como uma alteração predominante em 1.644 pacientes (13%) das solicitações analisadas. Duas alterações mostraram-se

correlatas na frequência e são elas a linfopenia e a reatividade linfocitária, pois aparecem no estudo com 12% de frequência, ou 1.411 e 1.420 pacientes respectivamente. A pancitopenia surge com expressivos 1.259 casos (10%) dos atendimentos na seção.

Embora se suspeitasse, não foi possível encontrar pacientes portadores de leucemização – evolução do quadro hematológico para a leucemia.

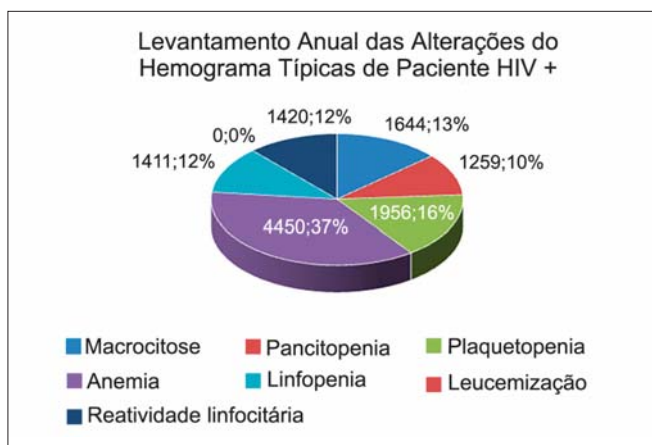


Figura 3. Gráfico representativo da frequência anual (1º de janeiro de 2013 a 1º de janeiro de 2014) das alterações do hemograma encontradas em pacientes com HIV na Seção de Hematologia

## DISCUSSÃO

Os resultados apontam, como exposto, para o predomínio do atendimento a pacientes portadores do vírus HIV, o que, por si só, suscitava-nos uma necessidade de maior atenção a este grupo. Os resultados da prevalência do hemograma no grupo em estudo corroboram com os apontamentos da literatura, que indicam a importância do hemograma frente o acompanhamento dos pacientes infectados.<sup>(27)</sup>

Tal argumento se justifica pelo melhor custo x benefício dentre todos os analitos, possibilitando monitorar a evolução da resposta do paciente à TARV, o estado pós-transfusional, estimar a contagem dos linfócitos T CD4 positivo, pela contagem absoluta dos linfócitos, informar a adesão ao tratamento pela ocorrência de macrocitose, além de discrasias e alterações na hematoscopia que, mesmo tênues, podem se mostrar relevantes.

A anemia recebe destaque nos achados em literatura com 60% a 80% de prevalência, porém, em nosso estudo, a anemia, embora igualmente prevalente, mostra 37% dos pacientes com tal característica.<sup>(12)</sup>

Esses dados demonstram como a anemia é comum nos pacientes em tratamento, ou com o quadro grave. Como a anemia está associada frequentemente à discrasia, pode-se inferir que a diminuição da frequência de anemia ao longo do tempo tenha sido provocada, dentre ou-

tros fatores, pela oferta contemporânea de ARV de menor toxicidade.

Extrapolando os nossos resultados e comparando-os com artigos de referência encontramos estudos precursores como o de Mocroft,<sup>(28)</sup> destacando, no ano de 1999, um percentual de 58%, valor muito semelhante ao encontrado por Ruiz,<sup>(15)</sup> cuja pesquisa revelou uma prevalência de anemia em pacientes com HIV positivo da ordem de 60%, um pouco maior do que nosso estudo. Já em Daminelli,<sup>(20)</sup> a frequência de anemia foi de 63%. Avançando, temos Jaganath,<sup>(13)</sup> cujo achado beira os 43%. Importante salientar que, como já foi dito, observamos uma diminuição da anemia nos estudos ao longo do tempo. (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação entre os valores encontrados de anemia no estudo, em relação a 5 artigos selecionados

Artigos	% Anemia Encontrada
Mocroft, 1999	58%
Ruiz, 2003	60%
Daminelli, 2010	63%
Jaganath, 2014	43%
Araújo e Costa, 2014	25%
Artigo, 2014	37%

A plaquetopenia aparece, como proposto, a segunda alteração hematológica em frequência, com 1.956 (16%) solicitações com este perfil. Observando a literatura e comparando com cinco trabalhos de referência, estima-se o perfil da plaquetopenia na população HIV positivo.

No primeiro trabalho utilizado, Sloand<sup>(29)</sup> encontrou 21,2% de frequência em estudo realizado com 1.004 pacientes e diferentes estágios da infecção pelo vírus HIV. Colebunders<sup>(30)</sup> prevê 40% em seu estudo como sendo uma marca média de plaquetopenia nestes pacientes. Em outro artigo, Alves<sup>(31)</sup> revela-nos uma prevalência de plaquetopenia de 8,1%, menor do que no nosso estudo. Já Nascimento<sup>(26)</sup> relata que 43,6% dos pacientes estudados apresentaram a alteração. O caráter variável da plaquetopenia nestes pacientes pode estar associado à multifatorialidade da causa e à gravidade do quadro. A variação é reconhecida na literatura, como apontado por Kelly,<sup>(32)</sup> que destaca a ocorrência de plaquetopenia na população em estudo de 5% a 30%. (Tabela 2).

A macrocitose, como já se esperava, surge com 1.644 solicitações (13%), e pode revelar-nos, assim como apontado em literatura, um excelente marcador de adesão e regularidade de tratamento, já que, como explicitado anteriormente, aparece como a discrasia típica do AZT, por exemplo. O atendimento do INI/Evandro Chagas, ambulatorial, atesta essa conclusão.

Tabela 2 - Comparação entre os valores encontrados de plaquetopenia no estudo, em relação a 5 artigos selecionados

Artigos	% Plaquetopenia Encontrada
Sloand, 1992	21,2%
Colebunders, 2004	40%
Alves, 2011	8,1%
Nascimento, 2012	43,6%
Araújo e Costa, 2014	20%
Artigo, 2014	16%

A contagem absoluta dos linfócitos tem se mostrado de extrema relevância no acompanhamento do tratamento antirretroviral, servindo de opção prévia à citometria de fluxo, com bom custo e benefício, alertando o clínico para as alterações quantitativas.

A reatividade linfocitária é elemento característico nos pacientes HIV+, pelo próprio mecanismo de ativação celular dos linfócitos infectados. Parece-nos interessante o fato de que tanto a linfopenia quanto a reatividade linfocitária tenham atingidos números muito semelhantes, o que mostra relação entre as duas alterações.

Já a pancitopenia, com 10% em nosso estudo, representa elemento associado à gravidade, ou agravamento do quadro clínico, determinando agressão medular possivelmente proporcionada pela ação dos antirretrovirais.

O resultado exposto corrobora com a preocupação dos pesquisadores em HIV no sentido de buscar alternativas farmacológicas de menor poder deletério à medula.

## CONCLUSÕES

Os números encontram eco na literatura e corroboram a importância de se ampliar a discussão sistemática da ação dos antirretrovirais no quadro laboratorial dos pacientes infectados, assim como o estabelecimento de novas alternativas terapêuticas que diminuam as consequências hematológicas para os pacientes.

### Agradecimentos

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas pela colaboração e atenção à pesquisa, assim como a Seção de Hematologia da mesma unidade, representada pelo seu corpo técnico.

### Abstract

*The hematology laboratory Nacional Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, has a service profile specially dedicated to patients with HIV. The CBC has frequent changes, which requires monitoring, aiming at the quality of the interpretation results. We conducted a survey in the period from January 1st, 2013 to January 1st, 2014 for obtaining epidemiological picture of the disease, antiretroviral treatment, searching for evidence the dyscrasias and their causes. They compared the data*

*of changes in blood counts of HIV + patients, the hematology laboratory with literature data, relating them to more frequent changes in blood count classified according to cutoff recommended by the Division of AIDS (DAIDS). Obtained total of 22,419 records of test requests with 16,582 (74%) blood tests for HIV + patients, 12,140 of these blood counts. Among the selected changes, anemia was found in 4450 (37%) patients, thrombocytopenia proved finding characteristic in 1,956 (16%) patients, and macrocytosis was prevalent in 1644 (13%) patients. The lymphopenia and lymphocyte reactivity at 12% frequency, or 1,411 and 1,420 patients, respectively. The pancytopenia cares about 1,259 (10%) records. The numbers correspond to that described in the literature and confirm the importance of broadening the discussion on the action of antiretroviral drugs in the body.*

### Keywords

*HIV; Antiretroviral therapy, Highly active; Hematology*

## REFERÊNCIAS

- Moraes DCA, Oliveira RCC, Costa FSG. Adesão de homens vivendo com HIV/Aids ao tratamento antirretroviral. *Esc Anna Nery* 2014;18(4):676-681
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano II, nº1. 2013. 65 p.
- Martins TA, Kerr LRF, Kendall C. Cenário epidemiológico da infecção pelo HIV e AIDS no mundo. *Revista Fisioterapia e Saúde Funcional*. Ceará. v. 3, n. 1, p. 4-7. 2014.
- Paschoal EP, Santo CCE, Gomes AMT. Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Esc. Anna Nery*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 32-40. 2014
- Bazin GR, Gaspar MCS, Silva NCXM. Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. *Caderno de Saúde Pública*. Rio de Janeiro. v. 30, n. 4, p. 687-702. 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/AIDS. Brasília, 2013. 75 p.
- De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GM, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2011 Dec;15(12):e808-11..
- Wallach J. Interpretação de exames laboratoriais. 6a. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2013.
- Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:377-81.
- Medeiros EAS, Bakowski E, Sassi SJC. Eventos adversos relacionados à profilaxia anti-retroviral em acidentes ocupacionais. *Revista de Saúde Pública*. v. 41, n. 2, p. 294-296. 2007.
- Tesfaye Z, Enawgaw B. Prevalence of anemia before and after initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV positive patients in Northwest Ethiopia: a retrospective study. *BMC Res Notes*. 2014 Oct 22;7:745;
- Araújo MM, Costa SHN. Alterações hematológicas em pacientes portadores de infecção pelo vírus HIV. *Revista Estudos*, Universidade de Campo Grande. Goiânia. v. 41, n. 3, p. 559-565. 2014.
- Jaganath D, Walker AS, Ssali F, Musiime V, Kiweewa F, Kityo C, et al. HIV-associated anemia after 96 weeks on therapy: determinants across age ranges in Uganda and Zimbabwe. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Jun;30(6):523-30.
- Bhowmik A, Benerjee P. Hematological manifestation in HIV infected children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Feb;25(2):119-23.
- Ruiz O, Díaz D, Castillo O, Reyes R. Anemia carencial y SIDA. *Anales de la Facultad de Medicina*. Vol. 64, Nº 4 - 2003.
- Meidani M1, Rezaei F, Maracy MR, Avijgan M, Tayeri K. Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. *J Res Med Sci*. 2012 Feb;17(2):138-4.

17. Takuva S, Maskew M, Brennan AT, Sanne I, MacPhail P, Fox MP. Anemia among HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy in South Africa: Improvement in Hemoglobin regardless of Degree of Immunosuppression and the Initiating ART Regimen. *Journal of Tropical Medicine*. Volume 2013 (2013), Article ID 162950, 6 pages.
18. Tripathi AK, Misra R, Kalra P, Gupta N, Ahmad R. Bone marrow abnormalities in HIV disease. *J Assoc Physicians India*. 2005 Aug;53:705-10.
19. Shah I, Murthy A. Bone marrow abnormalities in HIV infected children, report of three cases and review of the literature. *J Res Med Sci*. 2014 Feb;19(2):181-3.
20. Daminelli EM, Tritinger A, Spada C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. *Rev. Bras. Hematol Hemoter*. 2010;32(1).
21. Oliveira OC, Oliveira RA, Souza Ldo R. Impact of antiretroviral therapy on occurrences of macrocytosis in patients with HIV/AIDS in Maringá, State of Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Jan-Feb;44(1):35-9. [Article in Portuguese].
22. KIM AH, Jang W, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Mean Corpuscular Volume (MCV) values reflect therapeutic effectiveness in zidovudine-receiving HIV patients. *J Clin Lab Anal*. 2013 Sep;27(5):373-8.
23. Gutierrez FJ, Amariles P, Galindo J, Mueses HF, Agudelo JF, Hincapie JA. Effectiveness and safety of generic lamivudine/zidovudine/efavirenz in HIV+ patients. Phase IV study and comparison with generic and innovator drugs. *Vitae, Revista de La Facultad de Química Farmacéutica*. Medellín. v. 20, n. 1, p. 30-40. 2013.
24. Vaughan J, Wiggill T, Munster M. Immature platelet fraction levels in a variety of bone marrow pathologies in South African HIV-positive patients with thrombocytopenia. *Hematology*. 2014 Oct;19(7):417-23.
25. Fan HW, Guo FP, Li YJ, Li N, Li TS. Prevalence of thrombocytopenia among Chinese adult antiretroviral-naïve HIV-positive patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Feb 20;128(4):459-64.
26. Nascimento FG, Tanaka PY. Thrombocytopenia in HIV-Infected Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012 Jun;28(2):109-11.
27. Dhurve SA. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013 Jun 3;5(1):e2013033.
28. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS*. 1999 May 28;13(8):943-50.
29. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Varedzlis B, Merrit S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol*. 1992 Mar;48(3):168-72.
30. Colebunders R, Schacht C, Vanwolleghem T, Callens S. Lopinavir/ritonavir- and indinavir-induced thrombocytopenia in a patient with HIV infection. *Int J Infect Dis*. 2004 Sep;8(5):315-6.
31. Alves LAGB, Silveira MF, Pinheiro CAT, Stoffel PC, Pieniz C, Rozenthal RM. Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/ Aids assistidas em serviço especializado: relato de série de casos. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*, 55 (4): 324-326, out.-dez. 2011.
32. Metcalf Pate KA, Mankowski JL. HIV and SIV associated thrombocytopenia: an expanding role for platelets in the pathogenesis of HIV. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2011 Summer;8(1-2):e25-e32.

---

Correspondência

**Rodrigo Corrêa Carvalho**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos  
21040-360 – Rio de Janeiro, RJ