

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

ÁGASSI AMORIM ARRUDA
ARY LIMA DE MORAES NETO
JOÃO VITOR ROCHA TAVARES

**ALTERAÇÕES HEMATÓLOGICAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS
PELO HIV EM ACOMPANHAMENTO EM HOSPITAL FILANTRÓPICO
DE VITÓRIA NOS ANOS DE 2011 A 2012**

VITÓRIA
2013

ÁGASSI AMORIM ARRUDA
ARY LIMA DE MORAES NETO
JOÃO VITOR ROCHA TAVARES

**ALTERAÇÕES HEMATÓLOGICAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS
PELO HIV EM ACOMPANHAMENTO EM HOSPITAL FILANTRÓPICO
DE VITÓRIA NOS ANOS DE 2011 A 2012**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Cláudia Biasutti

VITÓRIA
2013

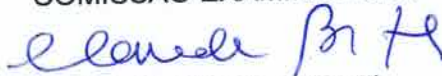
ÁGASSI AMORIM ARRUDA
ARY LIMA DE MORAES NETO
JOÃO VITOR ROCHA TAVARES

**ALTERAÇÕES HEMATÓLOGICAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS
PELO HIV EM ACOMPANHAMENTO EM HOSPITAL FILANTRÓPICO
DE VITÓRIA NOS ANOS DE 2011 A 2012**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 11 de Outubro de 2013

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Biasutti
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Prof^ª. Dr^ª. Sibia Soraya Marcondes
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Dr. Moacir Soprani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicamos aos nossos pais e amigos.

RESUMO

A infecção pelo HIV está relacionada a uma ampla gama de alterações hematológicas, principalmente anemia, leucopenia e plaquetopenia, e sua gravidade está relacionada a estágios mais avançados da doença. Esse estudo objetivou avaliar as alterações hematológicas em pacientes infectados pelo HIV por meio de um estudo retrospectivo transversal com análise de prontuários. Dos 68 indivíduos HIV+ estudados, 55 (80,88%) apresentaram algum tipo de alteração hematológica, sendo a mais comum a anemia, presente em 39 (61,76%) pacientes, seguida de leucopenia, em 26 (38,23%) e plaquetopenia, em 8 (11,76%). Em relação aos linfócitos T CD4+, 36 (52,94%) apresentavam uma contagem abaixo de 200 células/mm³, com prevalência de alterações hematológicas de 94,44% nesse grupo, comparado com 61,74% nos 32 (37,06%) indivíduos infectados com linfócitos T CD4+ maior ou igual a 200 células/mm³. Quando avaliamos o uso de TARV, 66% dos que usavam essa terapia por até 3 anos, 68,18% entre 3 e 9 anos e 53,33% por mais de 10 anos apresentavam alterações hematológicas, principalmente com o uso de AZT (78,18%). Além disso, foram encontrados 2 (2,95%) casos de púrpura trombocitopênica entre a população estudada.

Palavras-chave: HIV; Anemia; Leucopenia; Plaquetopenia; Linfócitos T CD4+; Púrpura trombocitopênica; terapia antirretroviral; zidovudina

ABSTRACT

HIV infection is associated to a wide range of hematological disorders. Anemia, leukopenia and thrombocytopenia are the most frequent found in HIV-positive patients, and it's severity is related to more advanced stages of the disease. This study aimed to evaluate hematological changes in HIV infected patients through a retrospective cross-sectional analysis of medical records of patients attending the outpatient clinic. Of the 68 HIV + patients studied, 55 (80.88) had some type of blood cell disorder, the most common being anemia, present in 39 (61.76%) patients, followed by leukopenia in 26 (38.23%) and thrombocytopenia in 8 (11.76%). In relation to CD4+ T lymphocytes, 36 (52.94%) had a count below 200 cells/mm³, with a prevalence of hematological changes of 94.44% in this group, compared with a prevalence of 61.74% in 32 (37.06%) patients with CD4+ greater than or equal to 200 cells/mm³. When evaluating the use of HAART, 66% of those who used this therapy for up to three years, 68.18% between 3 and 9 years and 53.33% for more than 10 years presented hematological disorders, especially with the use of AZT (78.18%). Moreover, we found 2 (2.95%) cases of thrombocytopenic purpura between the sample.

Keywords:HIV; Anemia; Leukopenia; Thrombocytopenia; CD4+ T Lymphocytes; Trombocytopenic purpura; Antirretroviral therapy; Zidovudine

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

ARV: Antirretroviral

AZT: Zidovudina

CV: Carga viral

DNA: Acido desoxirribonucléico

EPO: Eritropoietina

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

LT-CD4+: Linfócitos T CD4+

PTI: Púrpura trombocitopênica imune

PTT: Púrpura trombocitopênica trombótica

TARV: Terapia antirretroviral

VCM: Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3 JUSTIFICATIVA.....	13
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	14
4.2 PACIENTES.....	14
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	14
4.3.1 Inclusão.....	14
4.3.2 Exclusão.....	14
4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS.....	15
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	15
5 RESULTADOS.....	16
5.1 DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA.....	16
5.1.1 População geral estudada.....	16
5.1.1 População estudada com alterações hematológicas.....	16
5.2 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS.....	17
5.3 CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+.....	18
5.4 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS VERSUS TARV.....	19
5.4.1 Alterações hematológicas versus Zidovudina.....	20
5.5 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA.....	21
6 DISCUSSÃO.....	22
7 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
APÊNDICES.....	
APÊNDICE A: Ficha padrão específica	
ANEXOS.....	
ANEXO A: Aprovação da Comissão Científica e Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES	

1 INTRODUÇÃO

Os vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) são membros da família *Retroviridae*, pertencentes à subfamília dos lentivírus. Esse grupo de vírus se manifesta por infecção persistente, a despeito da resposta imune do hospedeiro. O HIV é um vírus de ácido ribonucléico (RNA), mas realiza seu ciclo celular através de incorporação do material genético no núcleo da célula. Esse fenômeno ocorre devido à presença da enzima viral transcriptase reversa, que transforma uma molécula de RNA em uma de ácido desoxirribonucléico (DNA), antes da incorporação do mesmo no genoma da célula do hospedeiro, por isso esse vírus é classificado como retrovírus (VERONESI et al., 2006; LOPES et al., 2006).

Os retrovírus possuem em comum o fato de infectarem primariamente células do sistema mononuclear fagocitário, linfócitos T e macrófagos, e de comprometerem preferencialmente o sistema nervoso central e imunológico (LOPES et al., 2006).

A infecção pelo HIV-1 cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda, que pode ser assintomática, oligoassintomática ou se manifestar como síndrome retroviral aguda, até a fase avançada da doença, com as manifestações definidoras da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Em indivíduos não tratados, estima-se em dez anos o tempo médio entre o contágio e o aparecimento de doenças. Para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início da terapia antirretroviral, monitora-se a evolução da contagem de linfócitos TCD4+ (LT-CD4+) e a quantificação plasmática de carga viral do HIV. A contagem de linfócitos TCD4+ é utilizada internacionalmente como marcador do estado imunológico dos indivíduos portadores dessa infecção. Já a quantificação da carga viral (CV) serve como marcador de tempo na progressão para doença, pois está relacionada à queda subsequente nas contagens de LT-CD4+ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Todas as fases da infecção pelo HIV são acompanhadas de repercussões no hemograma e na medula óssea. Na infecção primária, o quadro pode ser acompanhado de linfopenia, pancitopenia ou linfocitose com linfócitos atípicos. Na

infecção instalada, ainda no período assintomático, a manifestação hematológica mais comum é a plaquetopenia, causada geralmente por destruição imunológica. Tem-se descrito o aumento de imunoglobulinas ou imunocomplexos associados a plaquetas nesse estágio da retrovirose. Na fase sintomática da infecção (AIDS), o número de linfócitos TCD4+ apresenta queda progressiva, inicialmente com aumento das células TCD8+, mas posteriormente com linfopenia absoluta. A anemia geralmente é normocítica normocrômica, mas pode ser macrocítica e vir acompanhada de neutropenia e/ou plaquetopenia (ZAGO et al., 2004).

De uma maneira geral, uma ampla gama de anormalidades hematológicas está associada à infecção pelo HIV. Entre as causas, incluem-se o efeito supressivo do próprio vírus, hematopoiese ineficaz, doenças infiltrativas da medula óssea, consumo periférico secundário à esplenomegalia, desregulação imune, deficiências nutricionais e efeitos colaterais de medicamentos.

A anemia, linfopenia e neutropenia são mais freqüentes e mais graves nos estágios mais avançados da infecção. Estão presentes em 10 a 20% dos pacientes nas fases iniciais de imunodeficiência e em 70% ou mais naqueles com AIDS. Aproximadamente 50% dos casos de anemia podem ser atribuídos à supressão medular por uso de medicamentos, outros fatores incluem hemólise, sangramento gastrointestinal e deficiência nutricional. A patogênese da anemia na infecção pelo HIV é complexa e multifatorial (FANGMAN 2005, SLOAND 2005). Essa retrovirose leva a alterações nas respostas imunes humorais (MOIR 2009) e inflamatórias do hospedeiro (MOGENSEN 2010, BORROW 2008, LACKNER 2007). A ativação inflamatória crônica, mediada pela infecção viral persistente, é responsável pela anemia hipoproliferativa denominada anemia de doença crônica (GANZ 2009, ZARYCHANSKI 2008, WEISS 2005) que se caracteriza pela produção inadequada de eritrócitos devido às concentrações diminuídas de ferro sérico e de sua capacidade de ligação, a despeito de estoques de ferro preservados em macrófagos na medula óssea. Normalmente os eritrócitos nessa situação se apresentam normocíticos e normocrômicos, mas podem ser levemente hipocrômicos e microcíticos. Os indivíduos HIV+ também podem ter concentrações muito baixas de eritropoietina (EPO). A produção de citocinas pró-inflamatórias devido à infecção pelo HIV ocasiona a diminuição na síntese da EPO renal. A zidovudina (AZT), um

medicamento antirretroviral (ARV), também pode levar à redução na expressão e na função do receptor de EPO nas células hematopoiéticas eritróides (KREUZER, 1997). A presença de autoanticorpos circulantes contra EPO em pacientes HIV positivos também já foi descrita. (SIPSAS, 1999)

A trombocitopenia é uma das complicações hematológicas do HIV mais frequentes. Sua incidência aumenta nos pacientes que não recebem terapia antirretroviral adequada e parece não estar relacionada ao modo de aquisição dessa retrovírose. (HEYWARD 1988, FINAZZI 1990). Eyster e colaboradores (1993) relataram mais de 45% de incidência cumulativa em 10 anos em indivíduos infectados pelo HIV. Essa alteração é mais prevalente em pacientes com infecção avançada, definida como linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (LIEBMAN, 2008). Apesar de ser frequente em sua forma leve ou moderada, é raramente associada a sangramentos (SLOAND, 2005). Plaquetas menores que 30.000 são encontradas em 6 a 24% dos casos de trombocitopenia relacionada ao HIV (FINAZZI 1990, MIENTJES 1992). A trombocitopenia relacionada ao HIV é geralmente atribuída a dois diferentes mecanismos: destruição das plaquetas mediada pela resposta imunológica do hospedeiro e a sua produção insuficiente pelos megacariócitos. Enquanto no início da infecção pelo HIV a destruição imunológica das plaquetas é predominante, a falência na produção das mesmas é a principal causa da trombocitopenia nos estágios mais avançados da doença (NAJEAN, 1994). Dentro das trombocitopenias presentes em indivíduos HIV+, duas síndromes merecem consideração especial por sua gravidade: a púrpura trombocitopênica imune (PTI) e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). A PTI geralmente ocorre em pacientes em estágios iniciais de imunodeficiência e se assemelha a forma crônica da púrpura trombocitopênica idiopática do adulto. Já a PTT é uma síndrome rara e ocorre em estágios avançados da infecção com o predomínio de hemólise microangiopática. (RACHID; SCHECHTER, 2005). Apesar de estudos não serem conclusivos, a púrpura relacionada ao HIV geralmente apresenta melhor evolução e melhor resposta ao tratamento que a púrpura clássica (SLOAND, 2005).

Alguns antirretrovirais, especialmente o AZT, são mielotóxicos, sobretudo em relação à série vermelha, levando à anemia o paciente em tratamento medicamentoso (DE JESUS, 2004). O uso de AZT foi associado frequentemente à redução de níveis de hemoglobina na década de 80, quando eram utilizadas altas

doses em monoterapia, porém o recente uso de menores doses em combinação com outros antirretrovirais diminuíram a incidência de anemia que necessitasse de hemotransfusão (SLOAND, 2005). Cinco a 10% dos pacientes em uso de AZT desenvolvem anemia, principalmente nos primeiros 3 meses de terapia, mas algumas vezes isso pode ocorrer após anos de tratamento (CARR, 2001). O volume corpuscular médio (VCM) do eritrócito está sempre elevado nos indivíduos em uso de AZT mesmo na ausência de anemia, sendo esse fato utilizado como parâmetro de adesão à terapia antirretroviral. O AZT também pode ocasionar neutropenia. Outros ARV como abacavir, tenofovir e mesmo o indinavir também podem levar à leucopenia (HIVBOOK, 2012-2013).

Baseando-se nas informações acima, a nossa pesquisa visa contribuir para um melhor conhecimento sobre as alterações hematológicas em indivíduos infectados pelo HIV acompanhados em ambulatório especializado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar alterações hematológicas (anemia, leucopenia e plaquetopenia), bem como a presença de púrpura trombocitopênica, encontradas em indivíduos infectados pelo HIV em acompanhamento em serviço especializado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores das alterações hematológicas pesquisadas;
- b) Avaliar prevalência dessas alterações hematológicas nos indivíduos infectados pelo HIV;
- c) Correlacionar a dosagem de linfócito TCD4+ com as alterações hematológicas encontradas nessa população;
- d) Correlacionar a utilização de antirretrovirais com as alterações hematológicas pesquisadas;
- e) Verificar a prevalência de Púrpura Trombocitopênica Imune nessa população.

3 JUSTIFICATIVA

Tem sido discutida na literatura a possibilidade da infecção pelo HIV interferir na hematopoiese. Diante disso, se faz necessária a avaliação do grau de comprometimento do sistema hematológico nos pacientes infectados por esse vírus, bem como a interferência dos antirretrovirais na produção das alterações hematológicas nessa população.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo retrospectivo transversal dos indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana em acompanhamento no Serviço de Infectologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no período de 2011 a 2012 a partir de prontuários. Foram coletados dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com infecção pelo HIV confirmado. (Apêndice A)

4.2 PACIENTES

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES (Anexo A), foram analisados prontuários de pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana, tratados ou não com terapia antirretroviral, em acompanhamento no ambulatório de Infectologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.3.1 Inclusão:

- a) Indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos;
- b) Indivíduos com anti-HIV (EIA, MEIA e IFI) positivo.

4.3.2 Exclusão:

- a) Indivíduos HIV+ que também apresentavam sorologias para os vírus da hepatite B (HBsAg), C (anti-HCV) e HTLV-1/2 (anti-HTLV1/2 ELISA) positivas .
- b) Indivíduos HIV+ que apresentavam doenças autoimunes com exceção de púrpura trombocitopênica relacionada ao HIV

4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram avaliadas características dos pacientes contidas em prontuários como: idade, sexo, procedência, presença de doenças oportunistas no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, bem como de púrpura trombocitopênica. Foram consideradas doenças oportunistas as definidoras de AIDS segundo o Ministério da Saúde (2013).

Foram também coletados os dados referentes à data de início da terapia antirretroviral (TARV), esquema inicial da TARV, esquema atual da TARV, menor nível de linfócitos TCD4+, o primeiro hemograma colhido do paciente no início do acompanhamento ambulatorial e um hemograma posterior ao uso de TARV para avaliar níveis de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas. Foram utilizados como parâmetros para anemia, leucopenia e plaquetopenia, respectivamente, hemoglobina menor ou igual a 14g/dL em homens e 12g/dL em mulheres, valores abaixo de 4.000 leucócitos/mm³ e plaquetas abaixo de 125.000/mm³ para ambos os sexos (ZAGO; FALCÃO; PASQUANI, 2004).

Em relação à menor contagem de células T CD4+, os indivíduos infectados pelo HIV foram divididos em 2 grupos: um grupo com linfócitos TCD4+ maior ou igual a 200 células/mm³ e um grupo com maior imunossupressão que possuía menos que 200 células/mm³.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi descritiva através da utilização de números absolutos e de percentuais. Foram avaliadas as prevalências de plaquetopenia, anemia e leucopenia nos indivíduos infectados pelo vírus HIV em acompanhamento no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no período de 2011 a 2012. A interpretação dos dados, assim como a elaboração das tabelas referentes a essa prevalência foram realizados por meio do programa Microsoft Office Excel 2007.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição epidemiológica

5.1.1 População geral estudada

Dos 80 pacientes HIV positivos analisados, 12 foram excluídos por apresentarem coinfeções pelos vírus da hepatite B ou C, ou prontuários com dados incompletos. Dos 68 indivíduos HIV+ avaliados, 38 (55,8%) eram do sexo masculino e 30 (44,2%) do sexo feminino. A faixa etária desse grupo variou de 18 a 72 anos com média de 42 anos. Trinta e três (48,5%) eram procedentes da Grande Vitória e 26 (38,2%) de outros municípios do Estado, com 9 (13,2%) pacientes sem essa informação no prontuário. Observando-se a presença de doenças oportunistas, 48 (70,58%) não as possuíam no momento do diagnóstico, enquanto 20 (29,41%) as apresentavam (Tabela 1).

5.1.2 População estudada com alterações hematológicas

Analisando apenas os 55 indivíduos infectados que apresentaram alterações hematológicas, 29 eram do sexo masculino (52,73%) e 26 (47,27%) do sexo feminino. Quinze indivíduos (27,27%) tinham idade entre 18 e 35 anos, 26 (47,27%) entre 36 a 50 anos e 14 (25,45%) com idade acima de 51 anos, com média de idade do grupo de 43,9 anos. Trinta e um (56,36%) eram procedentes da Grande Vitória e 17 (30,9%) de outros municípios do Estado, com 7 (12,72%) pacientes sem essa informação no prontuário. Observando-se a presença de doenças oportunistas, 35 (63,64%) não as possuíam no momento do diagnóstico, enquanto 20 (36,36%) as apresentavam (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV+ atendidos em ambulatório especializado - Vitória, 2011-2012

	População geral estudada (N=68)	Pacientes com alterações (N=55)
<u>Sexo:</u>		
Masculino	38 (55,8%)	29 (52,73%)
Feminino	30 (44,2%)	26 (47,27%)
<u>Média de idade (anos)</u>	42	43,9
<u>Procedência:</u>		
Grande Vitória	33 (48,5%)	31 (56,36%)
Outros municípios	26 (38,2%)	17 (30,90%)
Sem informação	9 (13,2%)	7 (12,72%)
<u>Infecções oportunistas:</u>		
Sim	20 (29,41%)	20 (36,36%)
Não	48 (70,58%)	35 (63,64%)

5.2 Alterações hematológicas

Em relação aos 68 pacientes estudados, 39 (61,76%) apresentaram anemia, 26 (38,23%) leucopenia e 8 (11,76%) plaquetopenia. Considerando apenas os 55 (80,88%) indivíduos infectados que apresentaram alterações hematológicas, 24 (43,64%) tinham somente anemia, 8 (14,55%) leucopenia e 3 (5,45%) plaquetopenia. Alguns apresentaram bicitopenia, sendo 15 (27,27%) com anemia e leucopenia, 2 (3,64%) com anemia e plaquetopenia, e 3 (5,45%) com pancitopenia. Não foi observado nenhum paciente com associação de leucopenia e plaquetopenia (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência de alterações hematológicas em indivíduos HIV+ atendidos em ambulatório especializado - Vitória, 2011-2012

Alterações hematológicas	Total de pacientes (N=55)
Anemia	24 (43.64%)
Leucopenia	8 (14.55%)
Plaquetopenia	3 (5.45%)
Anemia + leucopenia	15 (27.27%)
Anemia + plaquetopenia	2 (3.64%)
Pancitopenia	3 (5.45%)

5.3 Contagem de linfócitos TCD4+

Analisando os 68 pacientes HIV+ em relação à contagem de linfócitos TCD4+, pode-se verificar que 36 indivíduos (52.94%) apresentavam células TCD4+ menor que 200 células/mm³, enquanto 32 (45.59%) pacientes apresentavam linfócitos TCD4+ igual ou maior que 200. No primeiro grupo, observou-se que 34 indivíduos (94.44%) apresentavam alterações hematológicas, enquanto que no segundo grupo somente 21 (61.73%) as possuíam (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência relativa da contagem de células TCD4+ em indivíduos HIV+ com alterações hematológicas atendidos em ambulatório especializado - Vitória, 2011-2012

Contagem de LTCD4+	Total de pacientes (N= 68)	Pacientes com alterações hematológicas (N = 55)
< 200 cel/mm ³	36 (52.94%)	34
≥ 200 cel/mm ³	32 (47.06%)	21

Quando avaliamos somente os 55 pacientes HIV positivos com alterações hematológicas, 34 (61.81%) apresentavam contagem de linfócitos TCD4+ menor que 200 células/mm³ enquanto 21 (38.19%) possuíam células TCD4+ maior ou igual a 200. Comparando esse grupo com os 13 indivíduos HIV+ que não tiveram alterações hematológicas, 2 (15.38%) possuíam contagem de linfócitos TCD4+

menor ou igual a 200 células/mm³, enquanto 11 (84.62%) tinham células TCD4+ maior que 200 células/mm³ (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência relativa de contagem de células TCD4+ entre indivíduos HIV+ com e sem alterações hematológicas atendidos em ambulatório especializado - Vitória, 2011-2012

Total de Pacientes	LCD4+ < 200 cel/mm ³	LCD4+ ≥ 200 cel/mm ³
Com alterações hematológicas (N=55)	34 (61.81%)	21 (38.19%)
Sem alterações hematológicas (N=13)	2 (15.38%)	11 (84.62%)

5.4 Alterações hematológicas *versus* TARV

Em relação à utilização de terapia antirretroviral (TARV), dos 68 pacientes HIV+ inclusos no estudo, 62 estavam em tratamento com antirretrovirais e 6 não tinham indicação de tal terapia no momento da coleta dos dados. Dos 6 indivíduos não submetidos ao tratamento, 3 (50%) apresentavam alterações hematológicas, dos quais 2 (66.66%) tinham anemia e 1 (33.33%) leucopenia. Plaquetopenia, bicitopenia ou pancitopenia não foram observadas nesse grupo.

Nos 62 indivíduos HIV+ em uso de TARV, 7 foram excluídos por não possuírem hemograma após o início da terapia medicamentosa. Em relação aos 55 pacientes restantes, a alteração hematológica mais comum foi anemia, presente em 40 (72,72%) pacientes, seguida de leucopenia em 22 (40%) e plaquetopenia em 8 (14,5%) infectados. Já de acordo com o tempo de tratamento, evidenciamos os seguintes resultados (tabela 5):

Tabela 5 Frequência de alterações hematológicas em indivíduos HIV+ de acordo com o tempo de uso de TARV atendidos em ambulatório especializado - Vitória, 2011-2012

Prevalência de alterações hematológicas	Tempo de uso de TARV
12 (66,7%)	Até 3 anos
15 (68,18%)	Entre 3 e 9 anos
10 (53,33%)	10 anos ou mais

- a) Dos 18 pacientes em terapia antirretroviral por até 3 anos, 12 (66,67%) apresentaram alterações hematológicas. Sete (55,33%) indivíduos HIV+ possuíam anemia, 2 (16,67%) leucopenia, 1 (8,33%) plaquetopenia, 1 (8,33%) anemia e leucopenia, e 1 (8,33%) anemia, plaquetopenia e leucopenia. Outras bicitopenias não foram observadas.
- b) Dos 22 indivíduos infectados em TARV por um período entre 4 e 9 anos, 15 (68,18%) apresentavam alterações hematológicas. Dez (66,67%) pacientes possuíam anemia, 2 (13,33%) plaquetopenia e 3 (20%) anemia e leucopenia. Leucopenia isolada, pancitopenia e outras bicitopenias não foram observadas.
- c) Dos 15 pacientes HIV+ em TARV por 10 anos ou mais, 8 (53,33%) apresentavam alterações hematológicas. Dois indivíduos (25%) possuíam anemia, 1 (12,5%) leucopenia, 1 (12,5%) plaquetopenia, 2 (25%) anemia e leucopenia, 1 (12,5%) anemia e plaquetopenia, e 1 (12,5%) anemia, plaquetopenia e leucopenia.

5.4.1 Alterações hematológicas *versus* Zidovudina

Dos 55 pacientes HIV+ com alterações hematológicas, 43 (78,18%) faziam uso de zidovudina (AZT) em seu esquema de TARV, 9 indivíduos (16,36%) não faziam uso de AZT e 3 (5,46%) não faziam uso de TARV

Dos 68 pacientes estudados, 49 pacientes estavam em uso de AZT, e destes, 40 (81,63%) apresentavam alguma alteração hematológica enquanto 9 (18,37%) não apresentavam tais alterações. Já entre os outros 19 indivíduos infectados que não utilizaram o AZT, 15 (78,94%) apresentavam alterações hematológicas e 4 (21,05%) não as possuíam (tabela 6).

Tabela 6- Frequência de alterações hematológicas em pacientes HIV+ em uso de AZT atendidos em ambulatório especializado - Vitória, 2011-2012

Pacientes em uso de AZT (N=49)	Alterações hematológicas
40 (81,63%)	Sim
9 (18,37%)	Não

5.5 Púrpura trombocitopênica

Na população estudada, dos 68 indivíduos infectados pelo HIV, foram observados 2 (2,95%) casos de púrpura trombocitopênica imune. Ambos faziam uso de TARV por três e seis anos a partir do diagnóstico.

6 DISCUSSÃO

Na nossa pesquisa, o perfil epidemiológico encontrado para os pacientes HIV+ com alterações hematológicas foi de um indivíduo do sexo masculino, com média etária de 43,9 anos, sem a presença de doenças oportunistas no momento do diagnóstico, mas com a contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cel/mm³, não sendo encontrados quaisquer dados na literatura para eventual comparação. Devemos ressaltar a singularidade dos dados obtidos, já que esse perfil epidemiológico provavelmente reflete a realidade socioeconômica do nosso país, do acesso tardio à saúde e das peculiaridades específicas da população local.

No que tange às alterações hematológicas o principal distúrbio descrito foi a anemia, presente em 61,7% dos indivíduos infectados pelo HIV, o que também é observada na literatura (MATA-MARÍN et al, 2010). No entanto, comparado aos trabalhos já publicados, a prevalência foi mais elevada em nosso estudo, o que pode ser explicado pelo tempo de doença, condições de base do paciente, como outras etiologias de anemia, e ainda pelo fato da presente pesquisa ter sido realizada em pacientes na sua maioria não virgens de tratamento, além do efeito mielotóxico causado pela TARV. A leucopenia esteve presente em 38,23% dos indivíduos HIV+, sendo a segunda alteração mais prevalente no nosso trabalho, o que também já havia sido sugerida por outros autores (DENUE et al, 2013). Ressaltamos que nosso estudo evidenciou também maior prevalência desta alteração, podendo ser explicada pelo fato dos indivíduos infectados pelo HIV descritos na literatura serem, na maior parte dos estudos, virgens de tratamento, o que poderia estar relacionado a uma infecção em estágio inicial e uma contagem maior de leucócitos no momento da coleta de sangue para a pesquisa. Ainda, os nossos pacientes apresentaram em sua maioria contagem de linfócitos TCD4+ menor do que 200 células/mm³, refletindo uma infecção mais avançada, o que poderia justificar a maior taxa de leucopenia encontrada. Por fim devemos lembrar que a leucopenia pode ser ocasionada por alguns ARV como abacavir, tenofovir e indinavir. No tocante à plaquetopenia, nossos resultados evidenciaram que 11,76% dos indivíduos infectados são pertencentes a este grupo, o que é também compatível com os dados da literatura,

onde a plaquetopenia foi identificada em 5% a 30% dos pacientes com HIV-1 (SLOAND, 2005).

Ao correlacionar a contagem de linfócitos TCD4+ com a presença de alterações hematológicas, foi evidenciada no nosso trabalho maior prevalência destas nos indivíduos HIV+ com nível de TCD4+ < 200 cel/mm³, o que vai ao encontro da literatura estudada. Isso se baseia no fato de os pacientes HIV+ com menor contagem de T CD4+ cursarem geralmente com maior carga viral, o que está associado a uma maior lesão da medula óssea pela doença, por meio de fibrose, necrose e supressão medular. (MATA-MARIN et al, 2010).

No contexto da terapia antirretroviral e as alterações hematológicas relacionadas, podemos destacar a significativa prevalência de anormalidades relacionadas ao AZT, uma vez que nossos resultados mostraram alteração hematológica em 81,63% dos pacientes em uso desta droga, o que pode ser explicado pelo efeito mielotóxico já conhecido deste medicamento. Vale ressaltar que o AZT é ainda uma das drogas de eleição na terapia medicamentosa recomendada no nosso país (Consenso do adulto 2013).

Nos pacientes em uso de TARV, um total de 83,37% apresentavam alguma alteração hematológica enquanto naqueles sem terapia antirretroviral as alterações foram menos frequentes, ocorrendo em apenas 50% dos casos. Essa situação pode estar associada ao fato da maior parte desses indivíduos em uso de TARV terem em seu esquema medicamentoso o AZT, resultando em maior taxa de citopenias, além de também já possuírem doença avançada.

Na nossa pesquisa, a púrpura trombocitopênica foi observada em 2,95% dos pacientes, não sendo encontrados dados na literatura para eventual comparação. Sabe-se que a púrpura trombocitopênica pode estar relacionada à presença de desordens inflamatórias, de infecções, de comorbidades, de neoplasias disseminadas, de nefropatia pelo HIV, de microangiopatias, da progressão da doença ou ainda à reconstituição imune induzida pelo uso da TARV (BENJAMIN et al, 2009), sendo os dois últimos fatores possivelmente envolvidos nos casos descritos no nosso trabalho. Os pacientes com púrpura trombocitopênica estudados faziam uso de TARV por três e seis anos a partir do diagnóstico, o que pode sugerir

uma doença mais avançada ou ainda uma resposta à reconstituição imune devido a TARV. Importante lembrar que a própria infecção pelo HIV assim como outras condições inflamatórias podem desencadear episódios agudos da PTT em pacientes susceptíveis (BENJAMIN et al, 2009).

7 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados no nosso trabalho apontam que as alterações hematológicas são comuns no paciente HIV+, sendo estas, intimamente relacionadas ao curso da doença e a aspectos multifatoriais.

O perfil do indivíduo que apresentou mais frequentemente essas alterações foi do sexo masculino, com idade média de 43,9 anos, sem a presença de doenças oportunistas no momento do diagnóstico, mas com a contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cel/mm³.

Entre os distúrbios avaliados, os mais observados foram, em ordem decrescente, anemia, leucopenia e plaquetopenia. Foi descrita ainda a maior prevalência dessas desordens nos pacientes com nível de linfócitos TCD4+ < 200 células/mm³.

Quando analisado o uso de TARV, ficou evidente que as alterações hematológicas se concentraram no grupo que se utilizava desse tipo de tratamento, especialmente naqueles que faziam uso da zidovudina e por 3 a 9 anos.

Por fim, a púrpura trombocitopênica foi observada em um diminuto grupo da amostra estudada, no entanto a literatura carece de mais estudos sobre esse assunto.

REFERÊNCIAS

1. BIREME Biblioteca Regional de Medicina. Disponível em:
<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=522806&indexSearch=ID>>.
Acesso em: 30 maio 2011.
2. Jornal de Pediatria. Disponível em:
<http://www.jped.com.br/conteudo/99-75-06-442/port_print.htm> Acesso em: 11 abril 2011.
3. Journal of Hematology and Hemotherapy. Disponível em:
<http://www.rbhh.org/detalhe_artigo.asp?id=180>. Acesso em: 27 maio 2011.
4. LEITE, O. H. M. **Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV:** Ainda um problema? Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]. 2010, vol.32, n.1.
5. LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Roca, 2006.
6. PUBMED Publicações Médicas. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961784>>. Acesso em: 16 maio 2011.
7. Rachid, M; Schechter, **M. Manual de HIV/AIDS**. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
8. SCIELO Scientific Electronic Library Online. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842010000100006>
Acesso em: 14 abril 2011.
9. VERONEZI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2002.
10. VOLBERDING, P. A.; LEVINE, A. M. **Anemia in HIV Infection: Clinical Impact and Evidence-Based Management Strategies**.

11. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e prática.** São Paulo: Atheneu, 2004.
12. HEYWARD, W. L.; CURRAN, J. W. **The epidemiology of AIDS in the US.** *Sci Am* 1988; vol.259: 72-81.
13. FINAZZI, G.; MANNUCCI, P.M.; LAZZARIN, A. **Low incidence of bleeding from HIV-related thrombocytopenia in drug addicts and hemophiliacs: implications for therapeutic strategies.** *Eur J Haematol* 1990; vol.45: 82-85.
14. MIENTJES, G. H.; VAN AMEIJDEN, E. J.; MULDER, J. W.; VAN DEN HOEK, J.A.; COUTINHO, R. A.; VON DEM BORNE, A. E. **Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men.** *Br J Haematol* 1992; vol.82: 615-619.
15. NAJEAN, Y.; RAIN, J.D. **The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV.** *J Lab Clin Med* 1994; vol.123: 415-420.
16. EYSTER, M.E.; RABKIN, C.S.; HILGARTNER, M.W. **HIV-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value.** *Blood* 1993; vol.81: 828-834.
17. DE JESUS, E.; HERRERA, G.; TEOFILO, E. **Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults.** *Clin Infect Dis* 2004; vol.39:1038-46.
18. CARR, A.; COOPER, D. A. **Adverse effects of antiretroviral therapy.** *Lancet* 2000; vol.356:1423-30.
19. FANGMAN, J. J.; SCADDEN, D. T. **Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management.** *Current Hematology Reports* 2005; vol.4 (2): 95-102.

20. SLOAND, E. **Hematologic complications of HIV infection.** *AIDS reviews* 2005; vol.4: 187–96.
21. MOIR, S.; FAUCI, A. S. **B cells in HIV infection and disease.** *Nature Reviews Immunology* 2009; vol.9(4): 235–45.
22. MOGENSEN, T. H.; MELCHJORSEN, J.; LARSEN, C. S.; PALUDAN, S. R. **Innate immune recognition and activation during HIV infection.** *Retrovirology* 2010; vol.7:54.
23. BORROW, P.; BHARDWAJ, N. **Innate immune responses in primary HIV-1 infection.** *Current Opinion in HIV and AIDS* 2008; vol.3 (1):36–44.
24. LACKNER, A. A.; VEAZEY, R.S. **Current concepts in AIDS pathogenesis: insights from the SIV/macaque model.** *Annual Review of Medicine* 2007; vol.58:461–76.
25. GANZ, T.; NEMETH, E. **Iron sequestration and anemia of inflammation.** *Seminars in Hematology* 2009; vol.46 (4):387–93.
26. ZARYCHANSKI, R.; HOUSTON, D. S. **Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response?.** *Canadian Medical Association Journal* 2008; vol.179 (4):333–7.
27. WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. **Anemia of chronic disease.** *New England Journal of Medicine* 2005; vol.352 (10):1011–23.
28. KREUZER, K. A.; ROCKSTROH, J. K. **Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection.** *Annals of Hematology* 1997; vol.75:179–87.
29. SIPSAS, N. V.; KOKORI, S. I.; IONNIDIS, J. P. A. **Circulating autoantibodies to erythropoietin are associated with human immunodeficiency virus type 1 related anemia.** *Journal of Infectious Diseases* 1999; vol.180:2044–7.

30. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/AIDS** – Ministério da Saúde, Brasília, 2013.
31. **HIV 2012/2013**. WWW.hivbook.com. Edited by Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh. Hamburg. Medizin Focus Verlag, 2012. ISBN: 978-3-941727-11-3
32. LIEBMAN, H. A. **Viral-associated Immune Thrombocytopenic Purpura**. ASH Education Book 2008; vol.1: 212–8.
33. MATA MARÍN, J. A. *et al.* **Risk factors and correlates for anemia in HIV treatment-naïve infected patients: a cross-sectional analytical study**. BMC Research Notes 2010, 3:230
34. DENUÉ, B. A. *et al.* **Relation between some haematological abnormalities, degree of immunosuppression and viral load in treatment-naïve HIV-infected patients**. East Mediterr Health J. 2013 Apr;19(4); 362-8.
35. BENJAMIN, M. *et al.* **Frequency and Significance of HIV Infection among Patients Diagnosed with ThromboticThrombocytopenic Purpura**. HIV/AIDS, CID 2009:48(8); 1129-37
36. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUANI, R. **Hematologia: Fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004.

APÊNDICE A

FICHA PADRÃO ESPECÍFICA
AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM POPULAÇÃO HIV/AIDS
EM ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE INFECTOLOGIA DE UM
HOSPITAL FILANTRÓPICO DE VITÓRIA

1) Identificação do Paciente

Nome: _____

Sexo: M () F ()

Idade: ___ anos

Procedência: _____

2) Dados da Doença

Data do Diagnóstico do HIV: _____

Uso de TARV: Sim () Não ()

Data do início da TARV: _____

Esquema de TARV: _____

3) Co-Infecções

Hepatite B: ___ HbsAg: ___

Hepatite C: ___ ANTI-HCV: ___

HTLV: ___ ANTI-HTLV: ___

4) Doenças oportunistas no início do acompanhamento: _____**5) CD4: _____ %: _____ ; Data:****6) Pior Hemograma antes da TARV**

Hemoglobina: ___ CHCM: ___

Hematócrito: ___ HCM: ___

Leucócitos: ___ VCM: ___

Bastões: ___

Plaquetas: ___

7) Pior Hemograma após início da TARV

Hemoglobina: ____ CHCM: ____

Hematócrito: ____ HCM: ____

Leucócitos: ____ VCM: ____

Bastões: ____

Plaquetas: ____

8) Diagnóstico de Púrpura: _____

Data: __/__/__

ANEXO A



EMESCAM

Tradição e Conhecimento em Saúde


DECLARAÇÃO

O projeto de pesquisa "**Alterações Hematológicas em Indivíduos Infectados pelo Vírus HIV em Acompanhamento no Hospital Filantrópico de Vitória no ano de 2011**", cadastrado com o No **100/2011**, do pesquisador responsável "**Claudia Biasutti**", foi analisado e julgado pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta Instituição.

Declaramos que o referido projeto cumpre plenamente as exigências da resolução 196/96 e resoluções posteriores da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde e, portanto, foi **APROVADO**, pelo Colegiado do CEP na reunião ordinária de 27/09/2011.

Este projeto de pesquisa não poderá sofrer interrupção ou modificação na forma original apresentada sem o prévio conhecimento e consentimento deste CEP. Cabe esclarecer que o pesquisador responsável tem a obrigação de apresentar relatório dos resultados da pesquisa deste projeto ao CEP na data máxima de **27/09/2012**, sendo que o não cumprimento deste prazo resultará no impedimento do pesquisador responsável submeter novos projetos de pesquisa para análise neste CEP.

Vitória, 29 de setembro de 2011


 Paulo Augusto Sessa
 Coordenador
 Comitê de Ética em Pesquisa
 EMESCAM