



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
CENTRO DE PESQUISA LEÔNIDAS & MARIA DEANE –
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
PROGRAMA MULTI-INSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA

**ANEMIA E CITOPENIAS EM PACIENTES HIV/AIDS
INTERNADOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA
NA REGIÃO NORTE**

ANDRÉA CECÍLIA COELHO LIRA

Belém –Pará
2013

ANDRÉA CECÍLIA COELHO LIRA

**ANEMIA E CITOPENIAS EM PACIENTES HIV/AIDS
INTERNADOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA
NA REGIÃO NORTE**

Dissertação apresentada ao Programa Multi-Institucional de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia. Sub-área: Dinâmica dos agravos e das doenças prevalentes na Amazônia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Rita de Cassia Mousinho Ribeiro.

Belém – Pará
2013

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP) –
Biblioteca do HUIBB, UFPA**

Lira, Andréa Cecília Coelho.

Anemia e citopenias em pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência na região norte / Andréa Cecília Coelho Lira. – 2014
70 f. : il. 30 cm.

Orientadora: Profª Drª Rita de Cassia Mousinho Ribeiro.

Dissertação (mestrado) - Programa Multi-Institucional de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2014.

1. Aparelho respiratório – doenças. 2. HIV (vírus). 3. AIDS (Doença). I. Título.

CDD - 23. ed. 616.2

ANDRÉA CECÍLIA COELHO LIRA

**ANEMIA E CITOPENIAS EM PACIENTES HIV/AIDS
INTERNADOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA
NA REGIÃO NORTE**

Dissertação apresentada ao Programa Multi-Institucional de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia.

Sub-área: Dinâmica dos agravos e das doenças prevalentes na Amazônia.

Submetido à aprovação em 16 de setembro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Rosimar Neris Feitosa
Universidade Federal do Pará, UFPA

Prof^o Dr^o José Ricardo dos Santos Vieira
Universidade Federal do Pará, UFPA

Prof^o Dr^o Nazário de Sousa Messias Júnior
Universidade Federal do Pará, UFPA

Prof^a Dr^a Karla Tereza Silva Ribeiro
Universidade Federal do Pará, UFPA

Aos meus filhos Yan, Rodrigo e Beatriz,
razões do meu viver.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que guiou meus passos e meu deu força e coragem para seguir em frente.

À Universidade Federal do Pará, pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

Ao Programa Multi-Institucional de Pós-graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia pela oportunidade de aprendizado e qualificação.

Aos professores do curso por disponibilizarem seu tempo para dividir seus conhecimentos com o grupo.

À minha querida orientadora Prof^a Dr^a Rita de Cassia Mousinho Ribeiro, por ter acreditado nessa pesquisa, pela sua infinita paciência e grandiosa contribuição para a conclusão deste trabalho.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto pela disponibilização do campo de pesquisa.

Aos meus pais, Joaquim e Joaceli, que sempre incentivaram nos filhos a busca pelo conhecimento, e jamais mediram esforços pela nossa educação. A eles que sempre me ensinaram a lutar e a buscar os meus objetivos, o meu muito obrigada.

Ao meu esposo Douglas Vasconcelos e a meus filhos Yan, Rodrigo e Beatriz, por compreenderem os momentos de ausência e as dificuldades atravessadas nesta etapa, respeitando e torcendo pela conclusão deste trabalho.

Aos meus irmãos Áurea, Nete, Beneca, Jorge, Beto e Adriana por sempre torcerem por mim.

Às minhas amigas de luta do mestrado Clarice Dias e Marcilene Viana (Amigas do Átrio Esquerdo), que nas horas difíceis e de desânimo me ajudaram, entre risos e lágrimas, a encontrar o estímulo e as soluções.

Aos pacientes, que compreenderam a importância desta pesquisa e se voluntariaram a participar.

A todos que contribuíram para a realização e conclusão desse trabalho.

“Se fui capaz de ver mais longe,
é porque me apoiei em ombros de gigantes”

Isaac Newton

RESUMO

A AIDS é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, em função do seu caráter pandêmico e de sua gravidade. A infecção pelo HIV apresenta diversos efeitos sobre a hematopoese, que se expressam no paciente por meio de anemia e citopenias, podendo decorrer do uso de drogas mielossupressoras, da invasão da medula por infecções oportunistas ou neoplasias, e até mesmo da interferência direta do HIV na hematopoese. Estudos mostram que pacientes HIV positivos apresentam maior comprometimento hematológico e metabólico, tornando-se, conseqüentemente, mais suscetíveis a infecções oportunistas características da AIDS, à progressão da doença e ao alto risco de morte. O objetivo desta pesquisa foi identificar as principais alterações hematológicas dos pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da região norte, estimar a prevalência da anemia e de citopenias nesses pacientes e associar as alterações hematológicas desses pacientes com os principais achados clínicos, ao uso do AZT e com os antecedentes pessoais buscando identificar possíveis fatores de risco. Foi desenvolvido um estudo transversal descritivo prospectivo, onde a amostra constituiu-se de 34 pacientes. A maioria dos pacientes que internam com HIV/AIDS no HUIBB é do gênero masculino, com idade entre 31 e 45 anos, possuem o primeiro grau incompleto, e profissão autônoma. As alterações hematológicas mais prevalentes foram: anemia (93,5%), eritropenia em homens (100%), leucopenia (25,5%), linfopenia (54,8%), neutropenia (19,3%) e plaquetopenia (19,5%). A anemia foi a alteração hematológica mais prevalente, com destaque para o gênero masculino. Não foram encontradas associações significativas entre as alterações hematológicas e nenhum dos achados clínicos, uso de AZT e antecedentes pessoais ($p > 0,05$).

Palavras-chave: Aids, HIV, anemia, citopenias.

ABSTRACT

AIDS is an advanced clinical manifestation of the infection through the human immunodeficiency virus and represents one of the greatest current health problems, due to its pandemic character and gravity. Infection through HIV presents diverse effects over haematopoiesis, which express themselves on the patient through anemia and cytopenias, and may come from usage of myelosuppressive drugs, marrow invasion by opportunistic infections or neoplasms, and even the direct interference of HIV on haematopoiesis. Studies show that HIV-positive patients display greater hematologic and metabolic compromise, consequently becoming more susceptible to opportunistic infections commonly found in AIDS, to progression of the disease and to a high risk of death. The objective of this research was to identify the main hematologic alterations of the HIV/AIDS patients hospitalized at recognized local hospitals in the northern region, to estimate the prevalence of anemia and cytopenias on those patients and to link their hematologic alterations to the main clinical findings, to the use of AZT and to their personal history, seeking to identify possible risk factors. A cross-sectional descriptive-prospective study was developed, with the sample consisted of 34 patients. Most of the patients hospitalized with HIV/AIDS at the HUIBB are men, with ages ranging from 31 to 45 years, have not finished middle school and are self-employed. The most prevalent hematologic alterations were anemia (93,5%), erythropenia on men (100%), leucopenia (25,5%), lymphocytopenia (54,8%), neutropenia (19,3%) and thrombocytopenia (19,5%). Anemia was the most prevailing hematologic alteration, especially for men. No significant connections between the hematologic alterations and any of the clinical findings, usage of AZT and personal history ($p>0,05$).

Keywords: AIDS. HIV. Anemia. Cytopenias.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Esquema simplificado da anatomia do vírus HIV	18
Figura 2 -	Esquema simplificado do ciclo de vida e da replicação viral do HIV	20
Quadro 1 –	Valores referencias adotados no presente estudo	33
Figura 3 -	Boxplot das médias dos parâmetros hematológicos de pacientes HIV/AIDS atendidos no HJBB, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, Belém-Pa.	42
Figura 4 -	Boxplot das médias dos parâmetros hematológicos de pacientes HIV/AIDS atendidos no HJBB, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, Belém-Pa	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Percentuais das variáveis sociodemográficas obtidas para pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	37
Tabela 2 –	Percentuais das variáveis clínicas e antecedentes pessoais obtidos para 34 pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	38
Tabela 3 –	Percentuais das variáveis clínicas e antecedentes pessoais obtidos para 34 pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013 (continuação)	39
Tabela 4:	Características dos exames hematológicos de pacientes HIV/AIDS atendidos no HUIBB, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, Belém-Pa	40
Tabela 5 –	Relação entre anemia, gênero e uso de AZT em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	44
Tabela 6 –	Teste Exato de Fisher para associação das variáveis e alterações hematológicas em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	45
Tabela 7 –	Relação entre variáveis clínicas e leucopenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.....	46
Tabela 8 –	Relação entre variáveis clínicas e linfopenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	47
Tabela 9 –	Relação entre variáveis clínicas e neutropenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	48
Tabela 10 –	Relação entre antecedentes de transfusão e sangramento e plaquetopenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	49
Tabela 11 –	Correlação entre alterações hematológicas e tempo de TARV em pacientes com HIV/AIDS internados em Hospital de Referência da Região Norte no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1	Histórico do HIV	15
2.2	Epidemiologia da infecção pelo HIV	16
2.3	Etiologia da infecção pelo HIV	17
2.4	Ciclo replicativo do HIV	19
2.5	Transmissão do HIV	20
2.6	Diagnóstico laboratorial da Infecção pelo HIV	21
2.7	Tratamento da Infecção pelo HIV	21
2.8	Prevenção e controle da infecção pelo HIV	24
2.9	Manifestações hematológicas na infecção pelo HIV	25
2.9.1	Anemia	25
2.9.2	Leucopenia: Linfocitopenia e Neutropenia	27
2.9.3	Plaquetopenia	29
2.11	Objetivos	29
2.11.1	Objetivo Geral	29
2.11.2	Objetivos Específicos	30
3	MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1	Modelo do estudo	31
3.2	Cenário do estudo	31
3.3	População do estudo	31
3.3.1	Critérios de inclusão	32
3.3.2	Critérios de exclusão	32
3.4	Coleta de dados	32
3.4.1	Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	32
3.4.2	Aplicação do formulário	32
3.4.3	Análise dos hemogramas	33
3.5	Análise dos dados	34
3.6	Aspectos éticos	34
4	RESULTADOS	36
4.1	Variáveis sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais	36

4.2	Variáveis hematológicas	40
4.3	Associação entre alterações hematológicas, gênero e variáveis clínicas	44
5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICES	66
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	67
	APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	69

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, HIV (UNAIDS, 2009). É uma doença que representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, em função do seu caráter pandêmico e de sua gravidade (BRASIL, 2010). Pode ser definida como uma doença retroviral que se caracteriza por imunossupressão profunda, principalmente de linfócitos T CD4+, podendo levar a alterações imunológicas e infecções por patógenos oportunistas (EDELMAN, 1989; NOCE, 2006).

Há alguns anos, receber o diagnóstico de AIDS era quase uma sentença de morte. Atualmente, a AIDS pode ser considerada uma doença de perfil crônico, para a qual não há cura, mas há tratamento, e uma pessoa infectada pelo HIV pode viver com o vírus por vários anos, sem apresentar nenhum sintoma ou sinal (BRASIL, 2012).

Esta infecção adquire proporções de epidemia global (UNAIDS, 2009; ENGEL, 2007; FAUCI, 1999). Apesar de ter sido restrita inicialmente a áreas específicas, o HIV disseminou-se rapidamente por todo o mundo, ocasionando uma epidemia de grandes proporções, e se tornando um dos maiores causadores de mortalidade no mundo (VALENTE, 2005; SEPKOWITZ, 2001). Tendo em vista toda essa questão, a AIDS vem ocasionando profundas mudanças na prática da medicina mundial, na sociedade e nas iniciativas em saúde pública em todo o mundo (SCHELD, 2005). A principal característica desta infecção é a imunossupressão progressiva, a qual predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de doenças oportunistas que, se não tratadas, o levam, inevitavelmente, ao óbito (SPADA, 1998).

No início, a epidemia acometeu principalmente homens homossexuais; o segundo lugar era ocupado por usuários de drogas injetáveis. Atualmente, observa-se uma inversão do padrão de acometimento observado inicialmente, sendo a transmissão heterossexual responsável por uma proporção cada vez mais crescente dos casos novos, além de uma interiorização progressiva da doença (BRASIL, 2008; MELCHIOR, 2006).

O tratamento da doença, que antes era visto como sinônimo de morte, avançou bastante com a introdução da Terapia Antirretroviral Combinada (TARV), também chamada em alguns países como *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), a qual corresponde a uma combinação de três ou mais drogas, e tem modificado bastante o curso da infecção pelo HIV (TIN, 2005; FERNANDES, 2005; GARCIA, 2005), contribuindo para o perfil crônico-degenerativo assumido pela infecção. (BRASIL, 2008; YU, 2005).

A TARV tem reduzido substancialmente a mortalidade dos pacientes infectados pelo vírus em todo o mundo, contribuindo para o aumento da sobrevivência em muitos anos, reduzindo os episódios mórbidos, como as infecções oportunistas e neoplasias malignas, comumente mais incidentes em indivíduos imunocomprometidos, como o Sarcoma de Kaposi e linfoma, diminuindo o número de hospitalizações, melhorando conseqüentemente a qualidade de vida desses pacientes (OLIVEIRA, 2003).

Progressivamente, o HIV leva a falência do sistema imunológico do indivíduo, trazendo como consequência a perda da capacidade de resposta do organismo diante de agentes como vírus, bactérias e outros microorganismos. Vários anos podem se passar entre o momento da infecção pelo HIV até o surgimento dos primeiros sintomas da AIDS. Quando se diz que uma pessoa é portadora do HIV, está se referindo a fase assintomática da doença. Quando se fala em pessoa com AIDS, significa dizer que ela apresenta sintomas que caracterizam a doença, o que geralmente marca o início do tratamento com antirretrovirais (BRASIL, 2012).

O período entre a aquisição do HIV e a manifestação da AIDS pode durar alguns anos, porém, apesar do indivíduo portador do vírus estar muitas vezes assintomático, pode apresentar importantes transtornos na esfera psicossocial, a partir do momento em que fica sabendo de seu diagnóstico (CANINI *et al.*, 2004).

A infecção pelo vírus HIV apresenta diversos efeitos sobre a hematopoese, que se expressam no paciente por meio de citopenias – anemia, plaquetopenia e neutropenia (FAILACE, 2003). Sabe-se que todas essas citopenias possuem etiologia multifatorial, podendo decorrer do uso de drogas mielossupressoras, da invasão da medula por infecções oportunistas ou neoplasias, de carências nutricionais e da destruição periférica e da interferência direta do HIV na hematopoese (MEIRA, 2003). A ação do HIV sobre a hematopoese ocorre principalmente pela alteração do microambiente da medula óssea (estroma) através da infecção de células e alteração da produção e da resposta a citocinas, com diminuição do crescimento das colônias de células das linhagens de eritrócitos, neutrófilos, monócitos e megacariócitos (LINDOSO *et al.*, 2008).

Alguns estudos mostram que pacientes HIV positivos apresentam maior comprometimento hematológico e metabólico, tornando-se, conseqüentemente, mais suscetíveis a infecções oportunistas características da AIDS, à progressão da doença e ao alto risco de morte, como demonstraram Daminelli *et al.* (2009).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Histórico do HIV

A AIDS foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de um número elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e comprometimento do sistema imune. Até então, esse tipo de pneumopatia era observada apenas em pessoas com graus severos de imunodeficiência, seja por quimioterapia ou mesmo por doenças congênitas. Todos estes fatos convergiram para a conclusão de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível (SEPKOWITZ, 2001).

Acredita-se que a doença originou-se na África, através da transmissão do retrovírus presente em símios para o homem. O contato de viajantes com populações isoladas do continente, onde o vírus era prevalente, possibilitou a disseminação mundial da infecção.

Em 1983, o vírus foi isolado em pacientes com AIDS pelos pesquisadores Robert Gallo (Estados Unidos) e Luc Montagnier (França), recebendo inicialmente os nomes de *lymphadenopathy associated virus* (LAV, vírus associado à linfadenopatia) e *human T-lymphotrophic virus* (HTLV-III, vírus T-linfotrófico humano tipo III), respectivamente (SEPKOWITZ, 2001).

Em 1986, um segundo agente etiológico foi identificado, também um retrovírus, com características semelhantes ao HIV-I. Neste mesmo ano um comitê internacional recomendou o termo HIV (*Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana) para denominá-lo, reconhecendo-o como um agente capaz de infectar seres humanos. O HIV-II possui menor virulência e é mais prevalente em algumas populações do continente africano (SETBBING, 2004).

A partir da identificação da síndrome em 1981, a epidemia da infecção pelo vírus HIV e da AIDS vem representando um fenômeno mundial, dinâmico e instável, tendo sua ocorrência amarrada ao comportamento do homem e da sociedade. Esta síndrome ganhou destaque entre as doenças infecciosas emergentes pela sua magnitude e pelos danos que causam às populações, sendo, portanto, uma epidemia complexa (BRITO *et al.*, 2000).

Em pouco mais de duas décadas de história, o vírus disseminou-se por todo o planeta, transformando a AIDS em uma das doenças mais importantes do mundo em termos

quantitativos, impacto epidemiológico e investimentos da indústria farmacêutica em terapia e na busca de uma vacina anti-HIV (RAMIREZ, 2003; FAUCI, 1999).

No Brasil, a AIDS foi identificada, pela primeira vez, em 1982, quando sete pacientes de prática homo/bissexual foram diagnosticados. Um caso foi reconhecido retrospectivamente, no estado de São Paulo, como de ocorrência de 1980. Considerando o período de incubação do HIV, pode-se deduzir que a introdução do vírus no país ocorreu na década de setenta. Na região norte o primeiro caso de AIDS foi notificado em 1985, no estado do Pará (BRASIL, 1997).

Os primeiros dois casos de AIDS do Brasil foram publicados em 1982 e eram referentes a pacientes da Região Sudeste. De acordo com os dados oficiais atuais divulgados pelo Ministério da Saúde foram notificados, até hoje, mais de 76.000 casos de AIDS no país, sendo que 74.000 em pacientes com mais de 13 anos. Nos pacientes com menos de 13 anos a transmissão perinatal foi responsável por 73% dos casos, a sanguínea por 17% e a sexual por 0,5% (BRASIL, 2013).

2.2 Epidemiologia da infecção pelo HIV

A epidemia da infecção pelo HIV e da AIDS constitui-se num fenômeno global, dinâmico e instável. A Organização Mundial da Saúde (OMS). Estima que aproximadamente 34 milhões de pessoas estejam convivendo com a infecção pelo HIV e que mais de 3,2 milhões de pessoas tenham sido infectadas no ano de 2011, sendo que a maior prevalência é em adultos (80%). Desde o primeiro caso em 1981, a AIDS já matou mais de 25 milhões de pessoas no mundo. Portanto, é uma das pandemias mais devastadoras da história das populações. Só em 2011 ela vitimou letalmente cerca de 1,7 milhões de pessoas. A região mais afetada pela pandemia nas últimas décadas continua sendo a África subsaariana, onde cerca de 2/3 da população infectada está localizada (UNAIDS, 2009).

Resultante das profundas desigualdades da sociedade brasileira, a propagação da infecção pelo HIV vem sofrendo transformações epidemiológicas significativas. O Brasil segue a tendência dos demais países subdesenvolvidos, cuja epidemia tende a feminilizar, pauperizar e ruralizar (RODRIGUEZ JR, 2004; BASTOS, 2000). No início da epidemia, a infecção ocorreu predominantemente em homossexuais e bissexuais masculinos e era fortemente incidente em pessoas que receberam hemotransfusão, nas áreas de metrópole do país. Em seguida, a epidemia passou a ser encontrada entre os usuários de drogas injetáveis e seus parceiros sexuais e nas relações homossexuais masculinas nas cidades de médio porte (GIOVANELA et al., 2008).

As mudanças no perfil da AIDS, no Brasil, devem-se à difusão geográfica da doença a partir dos grandes centros urbanos em direção aos municípios de médio e pequeno porte, ao aumento da transmissão por via heterossexual e ao persistente crescimento dos casos entre usuários de drogas injetáveis (DE BRITO; DE CASTILHO; SZWARCOWALD, 2000). O aumento da transmissão por contato heterossexual implica no crescimento substancial de casos em mulheres, com principal via de contaminação a relação heterossexual (DE BRITO; DE CASTILHO; SZWARCOWALD, 2000; SANTOS et al. 2002; NOCE, 2006).

Dados do Ministério da Saúde mostram que até 2011, a estimativa era de que 490 mil pessoas estivessem vivendo com HIV, onde tínhamos uma taxa de prevalência de 30% na faixa etária de 15-49 anos. (BRASIL, 2012). No estado do Pará, foram identificados 264 novos casos de AIDS no ano de 2012, conforme dados do DATASUS.

De acordo com o último Boletim Epidemiológico do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (2012) o número total de casos de AIDS notificados no Brasil desde o início da pandemia (1980) foi de 656.701 casos, dos quais, 17.819 até meados de 2012. Na região Norte a taxa de incidência foi de 20,8%, onde o estado do Pará apresentou a 5ª maior taxa (19,1%). O gênero masculino apresentou taxa de incidência de 25,9%, enquanto o feminino 14,7%. A região Sul apresentou a maior taxa (28,8%).

Com relação ao gênero e faixa etária, o boletim mostra maior incidência em homens com idade entre 35 a 39 anos (57,2%) e 31,3% em mulheres com a mesma faixa etária. Em 2011 o número total de óbitos por AIDS no Brasil foi de 12.044. Somente na região Norte foram registrados 922 óbitos, dos quais 54,7% ocorreram no Estado do Pará (BRASIL, 2012).

2.3 Etiologia da infecção pelo HIV

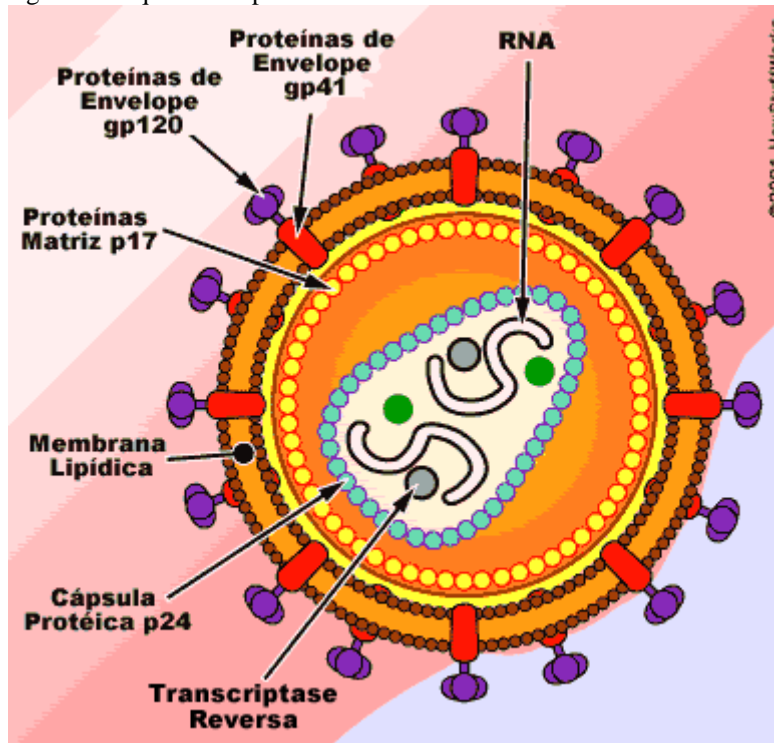
O HIV-1 pertence à família *Retroviridae*, pois seu material genético é constituído de duas cópias de RNA fita simples e apresenta uma enzima chamada transcriptase reversa, a qual transcreve o RNA viral em cópias de DNA para que a informação genética viral se insira no genoma do hospedeiro (SIMMONDS et al., 1990).

O processo de replicação do HIV é muito rápido e o genoma do vírus sofre uma grande quantidade de mutações nesse processo devida à alta taxa de erro da enzima transcriptase reversa, além da própria dinâmica de produção de novas partículas. O resultado disto é o acúmulo de alterações no DNA viral que gera uma grande variabilidade genotípica e isso reflete em diferentes expressões fenotípicas que possibilitam aos vírus adquirirem resistência

aos multiterápicos, dentre outras características (SIMMONDS et al., 1990; ROBERTS; BENBENEK; KUNNEL, 1988; COFFIN, 1995).

O genoma do HIV é constituído por duas moléculas de RNA de cadeia simples e envolto por uma capa proteica, o capsídeo viral. Mais externamente, existe ainda uma matriz de natureza lipoproteica, o envelope, que abriga as glicoproteínas virais. No interior do nucleocapsídeo encontra-se a enzima DNA polimerase dependente de RNA (transcriptase reversa – TR), a qual regula o processo inicial da replicação dos retrovírus, quando ocorre a síntese de uma cadeia de DNA de cadeia simples, a partir do molde do RNA viral. A partícula viral (Figura 1) apresenta um capsídeo com simetria icosaédrica, forma esférica e um tamanho final de aproximadamente 150nm (HOFFMANN; ROCKSTROH; KAMPS, 2006).

Figura 1- Esquema simplificado da anatomia do vírus HIV



FONTE: Adaptado de VERONESI; FOCACIA, 2009.

2.4 Ciclo replicativo do HIV

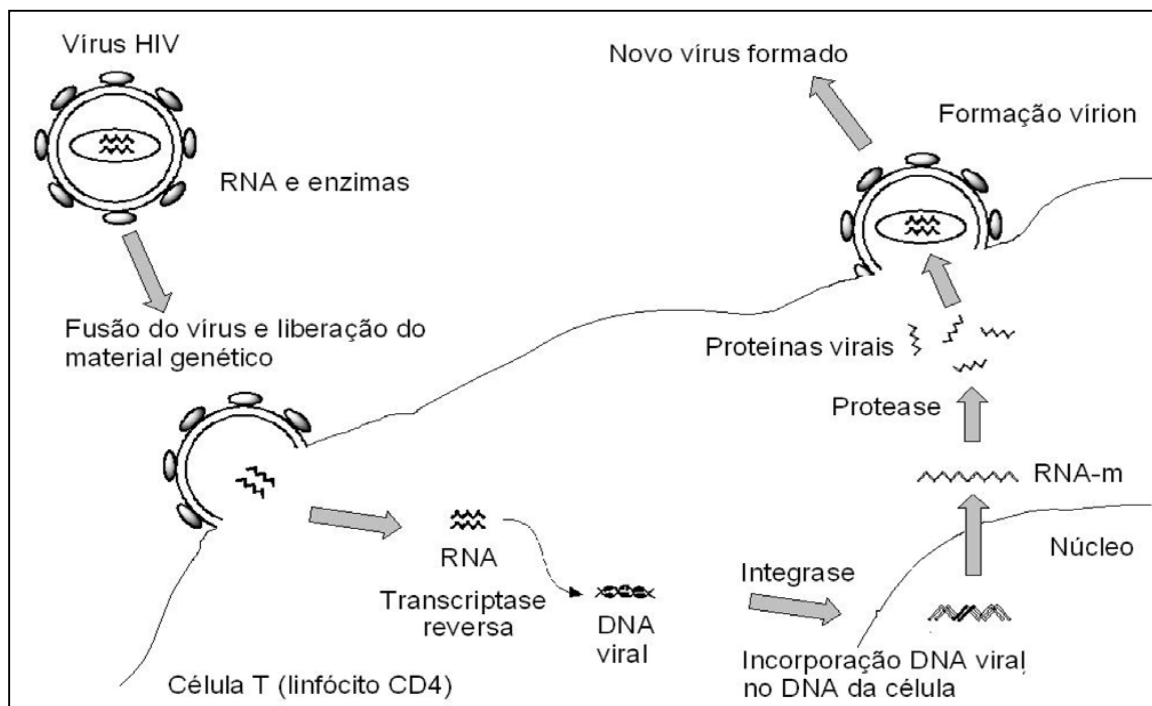
O HIV, como todos os vírus, replica-se utilizando a maquinaria genética da célula hospedeira. Ele é caracterizado por um tropismo para os linfócitos Th2, macrófagos e células dendríticas ou de Langhans, as quais possuem em comum a presença do receptor de membrana CD4 (STEBBING, 2004).

Inicialmente a infecção se caracteriza pela fixação da partícula viral à superfície celular, através dos receptores de membrana, e posteriormente ocorre a fusão entre as membranas (Figura 2). O vírus então penetra na célula pela interação entre as glicoproteínas virais, Gp41 e Gp120, e os receptores celulares, TCD4+ e receptores de quimiocinas como CCR5 e CXCR4. Uma vez dentro da célula, o vírus libera o nucleocapsídeo para o citoplasma da célula hospedeira, promovendo a exposição do genoma viral (HARDAM; LIMBIRD, 2003; PHIMISTER, 2003).

A seguir, a enzima transcriptase reversa atua sobre o RNA viral no citoplasma da célula hospedeira, e transcreve-o para uma fita de DNA complementar, que num primeiro momento vai ser duplicado e posteriormente transportado para o núcleo da célula hospedeira, onde poderá ocorrer a integração ao genoma viral com o celular mediada pela integrase viral, ou pode permanecer em forma circular isoladamente. Depois que ocorre a integração, o pró-vírus é transcrito pela DNA polimerase celular, produzindo RNA mensageiro viral que segue para o citoplasma para então iniciar o processo de tradução de uma única poliproteína. Esta cadeia peptídica é clivada por proteases virais em subunidades menores, formadoras das proteínas que irão compor a futura partícula viral. As proteínas virais estruturais podem regular a síntese de novos genomas virais e formar a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira. O vírion recém-formado é liberado por exocitose para o meio extracelular, podendo permanecer neste ou infectar novas células (FIELDS, 1990).

Embora o HIV precise das células CD4 antes de se replicar, essas células são os principais agentes envolvidos na proteção contra a infecção (DAMINELLI *et al*, 2009).

Figura 2 - Esquema simplificado do ciclo de vida e da replicação viral do HIV.



FONTE: Adaptado de VERONESI; FOCACIA, 2009.

2.5 TRANSMISSÃO DO HIV

Os mecanismos de transmissão do HIV estão muito bem estabelecidos. O HIV é transmitido por via sexual, exposição parenteral ao sangue ou seus derivados, além da contaminação vertical, da mãe infectada para o feto, e por meio do aleitamento materno. O contato sexual, seja homossexual ou heterossexual, é o principal modo de transmissão contribuindo com mais de 60% dos casos. O risco de contrair o vírus via relação sexual é maior com a prática de sexo anal, na ausência de circuncisão, em período menstrual, quando há coexistência de outras doenças sexualmente transmissíveis, principalmente as que causam úlceras, e quando a carga viral do transmissor é elevada (JAOOR *et al.*, 1999).

Desde o momento de aquisição da infecção, o portador do HIV é transmissor, entretanto, os indivíduos com infecção muito recente (“infecção aguda”) ou imunossupressão avançada têm maior concentração do HIV no sangue (carga viral) e nas secreções sexuais, transmitindo com maior facilidade o vírus (BRASIL, 2010).

Além dos usuários de drogas endovenosas, um grupo de risco que merece destaque corresponde aos profissionais de saúde e áreas afins, os quais podem infectar-se em acidente de trabalho. A maioria dos casos de transmissão ocupacional ocorre quando os profissionais de

saúde sofrem ferimentos perfuro cortantes contaminados com sangue de pacientes soropositivos para o HIV (SCHELD, 2005).

Embora o vírus tenha sido isolado de vários fluidos corporais como saliva, urina e lágrimas, somente o contato com sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno têm sido implicados como fontes de infecção (BRASIL, 2006).

2.6 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV

Os anticorpos contra o HIV são detectados no soro ou no plasma de indivíduos infectados, em média, 3 a 12 semanas após o contágio (SCHELD, 2005).

Os testes para detecção da infecção pelo vírus podem ser divididos em quatro grupos: testes de detecção de anticorpos ou de antígenos, técnicas de cultura e testes de amplificação do genoma (BRASIL, 2008). Os métodos utilizados rotineiramente para o diagnóstico da infecção pelo HIV são baseados na detecção de anticorpos contra o vírus. Essas técnicas apresentam excelentes resultados e são menos dispendiosas, sendo considerados testes de escolha para a triagem inicial.

Neste contexto, as técnicas atualmente disponíveis são: Ensaio Imunoenzimático ou ELISA (é um teste muito utilizado nos dias atuais, em virtude da sua alta sensibilidade e especificidade, baixo custo, facilidade de automação e praticidade, porém, sua positividade deve ser confirmada por outros métodos, principalmente nos pacientes em que a história clínica ou epidemiológica não são compatíveis com o diagnóstico); Reação de Imunofluorescência Indireta (é um dos testes confirmatórios recomendados pelo Ministério da Saúde); Reação de Imunotransferência ou *Western-Blot* (O Ministério da Saúde recomenda que seja considerado a técnica de escolha para a confirmação do ELISA, devido ao volume de informações que fornece, à relativa objetividade do resultado e à sua elevada sensibilidade e especificidade) e Radioimunoprecipitação (é uma técnica menos conhecida, entretanto, também pode ser utilizada para confirmação de diagnóstico) (BRASIL, 2008; SCHELD, 2005).

2.7 Tratamento da infecção pelo HIV

A instituição da TARV não tem o objetivo de erradicar a infecção pelo HIV, mas diminuir sua morbidade e mortalidade, melhorando a qualidade e a expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV/AIDS.

O uso clínico da primeira droga antirretroviral teve início em 1987, com a utilização da zidovudina (AZT) em pacientes HIV-infectados. No início da década de 1990, o esquema indicado passou a ser constituído por duas drogas; entretanto, hoje a conduta terapêutica preconizada é diferente. Desde 1997 recomenda-se a associação de três ou mais drogas (BRASIL, 2008; FERNANDES, 2005; OLIVEIRA, 2003).

Com o advento dessa nova modalidade medicamentosa, a chamada TARV, observou-se um expressivo impacto na história natural da infecção pelo HIV. O emprego da terapia combinada promoveu uma importante e sustentada supressão na replicação viral, elevando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos (VALENTE, 2005, FREEDBERG, 2001).

O Brasil tem um dos maiores e mais bem sucedidos programas de tratamento da AIDS do mundo (NUNN *et al.*, 2009). O atendimento é gratuito, garantido pelo Sistema Único de Saúde através de uma ampla rede de serviços. Desde a publicação da Lei nº. 9.313, de 1996, o Ministério da Saúde vem garantindo o acesso ao tratamento antirretroviral a todas as pessoas portadoras do HIV e que tenham indicação de recebê-lo, conforme as recomendações vigentes. A ampla utilização da TARV no país resultou no reconhecido impacto no programa brasileiro de DST/AIDS, pois reduziu o número de hospitalizações e melhorou os indicadores de morbimortalidade e qualidade de vida dos brasileiros HIV-infectados, tornando o Brasil uma referência mundial no enfrentamento dessa epidemia (OKIE, 2006; MALTA, 2005; VARSKY, 2004).

Apesar de todos os avanços e pesquisas realizadas no mundo, a terapia combinada ainda não foi capaz de erradicar a infecção pelo HIV. Em virtude disso, é imprescindível a manutenção contínua e duradoura deste regime terapêutico para o controle da multiplicação viral, o que gera efeitos colaterais potencialmente graves, como neuropatia, hepatotoxicidade, pancreatite, osteoporose, acidose láctica e síndrome da lipodistrofia (THOMAS; DOHERTY, 2003; FERNANDES, 2005).

A abordagem clínico-terapêutica do HIV tem-se tornado cada vez mais complexa em virtude da velocidade do conhecimento acerca deste agente. Os objetivos do tratamento são prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida, pela redução da carga viral e reconstituição do sistema imunológico (BRASIL, 2010b).

Conforme orienta o Ministério da Saúde (2008), a TARV não é uma emergência e só deverá ser iniciada quando as devidas avaliações, clínica e laboratorial, forem realizadas para se determinar o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença. Em pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos TCD4+ acima de 500/mm³ não se

recomenda iniciar o tratamento, uma vez que os benefícios não são suficientemente claros para contrabalançar potenciais riscos da TARV. O tratamento deve ser recomendado em indivíduos assintomáticos, com contagem de linfócitos TCD4+ entre 200 e 350/mm³ (BRASIL, 2013).

Segundo as Recomendações para TARV em Adultos Infectados pelo HIV do Ministério da Saúde (2010), a TARV inicial deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) ou a um Inibidor da Protease reforçado com ritonavir (IP/r).

O tratamento antirretroviral conta hoje com 18 medicamentos em uso no país, divididos em cinco classes de drogas (BRASIL, 2012):

a. Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) - atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA criada pelo HIV, tornando-a defeituosa e impedindo a replicação viral. São a zidovudina (AZT), o abacavir (ABC), a didanosina (ddI), a estavudina (d4T), a lamivudina (3TC) e o tenofovir (TDF).

b. Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR) - bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa e a replicação viral. São o efavirenz (EFV), a nevirapina (NVP) e a etravirina (ETV).

c. Inibidores de Protease (IP) – atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV. São eles o fosamprenavir (FPV), o atazanavir (ATV), o darunavir (DRV), o indinavir (IDV), o lopinavir/r (LPV/r), o nelfinavir (NFV), o ritonavir (RTV) e o saquinavir (SQV).

d. Inibidores de Fusão (IF) - impedem a fusão do HIV ao linfócito T-CD4+. É a enfuvirtida (T20).

e. Inibidores da Integrase – atuam na enzima integrase, inibindo a atividade catalítica desta, a qual é necessária para replicação viral. É o raltegravir (RAL).

A utilização em longo prazo dos fármacos antirretrovirais está associada a diversos efeitos colaterais. Compreendê-los é de fundamental importância para o manejo clínico dos

pacientes, uma vez que determinam novos tipos de morbidades apresentadas pelos pacientes soropositivos (ALMEIDA, 2009).

A introdução da TARV proporcionou grandes avanços no tratamento da AIDS, com dramática redução da morbidade e da mortalidade associadas à doença (SILVA; GROTTTO; VILELA, 2001). No entanto, os benefícios associados ao uso dessa terapia antirretroviral são acompanhados por efeitos adversos, entre os quais a supressão da medula óssea e/ou anemia hemolítica evidenciada nesses pacientes (MORRISON-GRIFFITHS *et al.*, 1999). O AZT, um exemplo entre os ITRN, está associado com mielotoxicidade, principalmente anemia, pancitopenia e macrocitose (MONTESSORI *et al.*, 2004).

O AZT é indicado para o tratamento inicial de adultos infectados pelo HIV, apresentando contagem de células CD4+ inferior a 500 células/mL. Seu uso é indicado também para crianças com mais de três meses de idade e mulheres grávidas infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos. As concentrações de AZT necessárias ao tratamento anti-HIV são tóxicas para as células mielóides e eritóides progenitoras, o que explica a ocorrência de anemia e granulocitopenia durante a terapia. A incorporação do AZT ao DNA mitocondrial pode explicar a miopatia observada em alguns pacientes. Os efeitos adversos do AZT são mais comuns em portadores do HIV, com doença em estágio avançado. Em pacientes assintomáticos ou quase assintomáticos, especialmente aqueles submetidos a doses diárias reduzidas, os efeitos adversos são pouco comuns. O principal efeito adverso relatado pelo uso do AZT é a mielossupressão (AOKI, 1999).

2.8 Prevenção e controle da infecção pelo HIV

Como medidas gerais de prevenção e controle, o Ministério da Saúde (2010) destaca: a prevenção da transmissão sexual através de informação e educação para a prática sexual segura com o uso de preservativos; prevenção da transmissão sanguínea, onde incluem-se os cuidados gerais quanto às transfusões sanguíneas; os cuidados e recomendações em relação às injeções e instrumentos perfuro cortantes, visando reduzir os riscos de acidentes ocupacionais com os profissionais da saúde; o uso obrigatório de Equipamentos de Proteção Individual (EPI's), o qual deverá ser incentivado e supervisionado pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar nos serviços; a prevenção da transmissão materno-infantil do HIV que inclui a utilização da Zidovudina como profilaxia da transmissão vertical após a 14^a semana de gestação; e, por último, a triagem e testagem cuidadosa de doadores de sêmen e órgãos (BRASIL, 2010).

2.9 Manifestações hematológicas na infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV/AIDS está associada a um grande número de alterações hematológicas, podendo estas ser encontradas em qualquer fase da infecção. Tais alterações envolvem a medula óssea, elementos celulares do sangue periférico e as vias de coagulação. As principais causas são o efeito supressivo do próprio HIV, hematopoese ineficaz, doenças infiltrativas da medula óssea, consumo periférico secundário à esplenomegalia ou desregulação imune, deficiências nutricionais e efeitos colaterais de medicamentos (RACHID; SCHECHTER, 2001). Os diversos efeitos sobre a hematopoese se expressam no paciente por meio de citopenias (anemia, plaquetopenia, neutropenia), podendo a anemia ser encontrada em cerca de 80 a 90% dos pacientes infectados, neutropenia em mais de 50% (principalmente nos casos de doença avançada) e plaquetopenia em aproximadamente 40% (LINDOSO *et al.*, 2008).

2.9.1 Anemia

A anemia é a complicação hematológica mais frequente nos pacientes soropositivos, determinando menor sobrevida e maior risco de progressão para AIDS, particularmente nas formas graves (VOLBERDING, 2004).

Está presente em 10% dos pacientes assintomáticos, em 50% dos pacientes com linfonodomegalias, e em 80% dos pacientes com AIDS declarada (FAILACE, 2003). De fato, para alguns autores, existe uma relação direta entre a anemia e a progressão da doença (SILVA, E.; SILVA, M.; VILELA, 1999; SALOMÉ, 2002). Em estudo conduzido por Moore (1999 apud MEIRA, 2003) foi relatada a diminuição da sobrevida de pacientes infectados com HIV que apresentavam anemia.

Em geral, a anemia é do tipo normocítico-normocrômica e vários fatores estão relacionados às possibilidades etiológicas da anemia. A baixa porcentagem de reticulócitos sugere tratar-se de anemia hipoproliferativa ou por hematopoiese inefetiva (SALOMÉ, 2002).

Como anteriormente comentado, as causas de anemia em pacientes HIV/AIDS são múltiplas, incluindo os efeitos inibitórios diretos e indiretos do HIV sobre as células progenitoras, o aumento da destruição das hemácias e a inibição da medula óssea por patógenos oportunistas, além do efeito de agentes terapêuticos como o AZT, a deficiência de Vitamina B₁₂, Folato e/ou Ferro (devido à má nutrição, à má absorção ou a um distúrbio na utilização desses elementos), a presença de células neoplásicas na medula óssea (linfomas, sarcoma de

Kaposi), as perdas sanguíneas e a deficiência de eritropoetina (KREUZER; ROCKSTROH, 1997; MONTEIRO *et al.*, 2000; SALOMÉ, 2002).

Bain (1999), em uma revisão sobre a patogênese da anemia na infecção pelo HIV, relata que, no início da infecção, os eritrócitos são normocíticos e normocrômicos, mas que estes podem se tornar hipocrômicos e microcíticos com a progressão da infecção para estágios crônicos ou na vigência de infecções recorrentes. Por outro lado, se o paciente fizer uso de drogas, como, por exemplo, o AZT, torna-se mais difícil o desenvolvimento da microcitose, favorecendo assim o desenvolvimento da macrocitose.

Embora as deficiências alimentares possam constituir em possíveis causas de subnutrição crônica e de anemia observadas em pacientes com AIDS, especialmente em países subdesenvolvidos, como o Brasil, estudos realizados em diferentes contextos socioeconômicos sugerem que a ingestão de alimentos pode estar adequada e, mesmo assim, ser observada anemia e subnutrição. Neste caso, tais alterações decorreriam de má absorção associada à diarreia, ao aumento do consumo de energia ou a alterações metabólicas associadas com infecções (MONTEIRO *et al.*, 2000).

Em estudo realizado com 29 pacientes soropositivos para HIV do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG), Monteiro e colaboradores (2000) confirmaram que a anemia e a subnutrição são realmente comuns em adultos com AIDS, sendo mais frequentes nos pacientes com a síndrome da resposta de fase aguda (RFA). De fato, a anemia é observada na maior parte dos pacientes com AIDS e sua incidência avança à medida que progride a deterioração imunológica do paciente (VAN IPEREN *et al.*, 1998; SALOMÉ, 2002).

A RFA representa a resposta sistêmica do hospedeiro a algum tipo de infecção, sendo constituída por alterações neurohumorais, imunológicas e metabólicas, mediadas, entre outros fatores, por interleucinas produzidas pelo sistema fagocítico-mononuclear (MONTEIRO *et al.*, 2000). Nos paciente HIV positivos, a RFA pode manifestar-se por sinais e sintomas que incluem a anorexia, a febre e o edema hipoalbuminêmico, além de anemia progressiva, com diminuição dos níveis séricos do ferro e da transferrina (DA CUNHA *et al.*, 1999; MONTEIRO *et al.*, 2000).

É provável que parte da maior morbidade e mortalidade associadas à AIDS esteja, portanto, ligada à subnutrição proteica decorrente da RFA, visto que, nesta situação, também há diminuição do número de linfócitos e da imunocompetência celular, mudanças no padrão de secreção de anticorpos e de proteínas do sistema complemento, entre outras alterações (MONTEIRO *et al.*, 2000). Adicionalmente, a má absorção associada com a diarreia crônica e

a ingestão alimentar reduzida, secundária à anorexia, também podem ser fatores importantes na patogênese da subnutrição, da anemia de pacientes com AIDS e do desenvolvimento de infecções oportunistas (MONTEIRO *et al.*, 2000).

Na RFA, a anemia e a diminuição da Hb e do ferro circulantes fazem parte da defesa do hospedeiro e decorrem, principalmente, da menor produção de hemácias e do sequestro do ferro no fígado, nos músculos e em células do sistema fagocítico mononuclear. Os níveis séricos de ferritina aumentam porque esta proteína tem a capacidade de agregar átomos de ferro, apartando-os para o compartimento de armazenamento do ferro (MONTEIRO *et al.*, 2000), o que diminui a disponibilidade de ferro livre para bactérias e outros microorganismos, otimizando os sistemas bacteriostáticos e bactericidas do soro, linfa e exsudados (WARD; BULLEN; ROGERS, *et al.*, 1996; MONTEIRO *et al.*, 2000). Monteiro e colaboradores (2000) observaram menores valores de Hb em fases mais avançadas da infecção pelo HIV e na concomitância de infecções oportunistas.

A maioria dos pacientes com graus avançados da infecção pelo HIV apresenta, adicionalmente, diminuição dos níveis séricos de eritropoietina (HARRIS *et al.*, 1990; MONTEIRO *et al.*, 2000).

2.9.2 Leucopenia: Linfocitopenia e Neutropenia

Perkocha e Rodgers (1988), fazendo uma revisão sobre as alterações hematológicas na AIDS, observaram que a leucopenia é uma anormalidade hematológica bastante comum, além da anemia. Já foi descrito que a leucopenia pode ocorrer em 19 a 41% dos pacientes com linfadenopatia generalizada persistente, e que a leucopenia pode ser resultado de uma granulocitopenia, linfocitopenia, ou ambas (PERKOCHA; RODGERS, 1988; SALOMÉ, 2002).

A consequência mais importante da infecção causada pelo HIV é, portanto, a destruição do sistema imunológico celular do indivíduo, principalmente a depleção dos linfócitos T-CD4⁺, receptor-alvo do HIV-1. A alteração na resposta imunológica mediada pelos linfócitos T predispõe a uma série de infecções oportunistas e ao acometimento de doenças malignas, além de danos a diversos órgãos, como o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal e a medula óssea (SALOMÉ, 2002).

Não são completamente conhecidos os mecanismos envolvidos na profunda imunossupressão, em especial de linfócitos T-CD4⁺, observada na infecção pelo HIV/AIDS, embora não existam dúvidas de que o HIV possua uma ação direta sobre estas células, levando

à lise celular. No entanto, é provável que mecanismos indiretos também estejam envolvidos na depleção de linfócitos T-CD4⁺ (NOCE, 2006).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a depleção destas células. Dentre estes, temos: (1) a inibição da linfopoiese, causada pelo rompimento do microambiente do tecido linfóide, essencial para a regeneração de células imunocompetentes, pela perda de precursores imaturos das células T-CD4⁺, pela infecção direta das células progenitoras no timo ou na medula óssea ou pela infecção de células acessórias que secretam citocinas essenciais à diferenciação de células T-CD4⁺; (2) a capacidade do HIV em formar sincícios, a partir de uma fusão de células infectadas e não infectadas, levando as células fundidas a morrerem dentro de algumas horas; (3) a apoptose de células T-CD4⁺ não infectadas por ligação da molécula gp120 solúvel à molécula CD4; e (4) a eliminação de células infectadas pelo HIV como parte da resposta imune do hospedeiro (COTRAN; KUMAN; COLLINS, 1996; NOCE, 2006). Todos esses mecanismos levam à linfocitopenia progressiva nos pacientes HIV.

Morfologicamente, linfócitos atípicos podem ser encontrados no sangue periférico de pacientes com AIDS avançada e, quase sempre, estão associados com linfocitopenias (SPIVAK et al., 1984; SALOMÉ, 2002). Outras alterações morfológicas observadas incluem alterações de segmentação de neutrófilos e atipias, além de vacuolização de monócitos (SALOMÉ, 2002).

Outra anormalidade na série branca observada, com frequência, em pacientes com AIDS, é a neutropenia, cujo grau está correlacionado diretamente com o grau de imunossupressão. Clinicamente, uma significativa neutropenia é observada em 5-10% dos pacientes, durante o estágio assintomático, e entre 50-70% dos pacientes imunocomprometidos (SALOMÉ, 2002; FAILACE, 2003).

A neutropenia nos pacientes HIV/AIDS está associada a um risco maior de hospitalização, devido ao risco de infecções bacterianas. As causas de neutropenia incluem as alterações da hematopoese induzidas pelo HIV, com relatos de diminuição da produção de fator de colônias de granulócitos, apoptose de neutrófilos e causas medicamentosas (LEVINE *et al*, 2006).

Assim como outras citopenias, a etiologia da neutropenia em pacientes com AIDS é multifatorial. Estudos propõem mecanismos que incluem o efeito do HIV nas células progenitoras mielóides e a disfunção da medula óssea (SALOMÉ, 2002). As causas da neutropenia na AIDS podem ser resumidas em: (i) infecções (bacteremia e sepsis pelo vírus Epstein-Barr, brucelose, citomegalovirus, Influenza, infecções fúngicas disseminadas, hepatite, infecção micobacteriana disseminada, leishmaniose e Salmoneloses); (ii) doenças malignas (linfoma não-Hodgkin e metástases de medula óssea); (iii) uso de drogas. A ação de drogas

causando neutropenia na AIDS, em especial o AZT, é bastante descrita na literatura (SALOMÉ, 2002).

2.9.3 Plaquetopenia

Assim como a anemia e a leucopenia, a plaquetopenia (ou trombocitopenia) é uma alteração hematológica frequentemente observada em pacientes infectados pelo HIV, durante a progressão da doença. Segundo a literatura, ela está presente em mais de 30% dos pacientes (FAILACE, 2003).

A trombocitopenia é uma das alterações hematológicas mais precoces nos pacientes HIV positivo assintomáticos, apresentando-se, com frequência, como hemocitopenia isolada, o que tem sido utilizado como argumento para apoiar seu caráter imune (SALOMÉ, 2002).

A trombocitopenia associada com a infecção pelo HIV pode ser dividida em dois grupos: 1) trombocitopenia associada à infecção primária por HIV; e 2) trombocitopenia secundária (SALOMÉ, 2002). Os fatores que podem causar uma trombocitopenia secundária são: infecções bacterianas e fúngicas, uso de determinadas drogas, doenças malignas (sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e carcinoma metastático), hiperesplenismo (hepatite crônica e cirrose), púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular, parasitoses e infecções por vírus (como citomegalovirus, Epstein-Barr, rubéola e HIV).

A causa mais comum de plaquetopenia no paciente HIV/AIDS é imunológica. Há produção de anticorpos dirigidos a proteínas da superfície plaquetária formando imunocomplexos que são removidos pelos macrófagos no baço. A glicoproteína 160/120 do vírus faz reação cruzada com a glicoproteína IIb/IIIa da superfície plaquetária. Neste tipo de plaquetopenia, raramente se observam sangramentos intensos devido à presença de macroplaquetas liberadas da medula óssea que são efetivamente funcionais (LINDOSO, 2008).

2.10 Objetivos

2.10.1 Objetivo Geral

Identificar as principais alterações hematológicas dos pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013 e buscar correlacioná-las aos principais achados clínicos.

2.11.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a amostra com relação às variáveis sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais;
- Estimar a prevalência da anemia (redução na concentração da hemoglobina) e de citopenias (redução no número de eritrócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas) em pacientes HIV/AIDS internados em Hospital de referência;
- Associar as alterações hematológicas desses pacientes com os principais achados clínicos;
- Relacionar as alterações hematológicas desses pacientes com o uso do AZT;
- Relacionar as alterações hematológicas desses pacientes com os antecedentes pessoais, buscando identificar possíveis fatores de risco;
- Descrever o perfil clínico e hematológico dos pacientes HIV/AIDS atendidos no hospital de referência.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Modelo do estudo

Foi desenvolvido um estudo transversal descritivo prospectivo, com abordagem quantitativa da caracterização clínica e hematológica dos pacientes com HIV/AIDS internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

3.2 Cenário do estudo

O estudo foi realizado no HUJBB da Universidade Federal do Pará (UFPA), situado na Rua dos Mundurucus, número 4487, bairro do Guamá, na cidade de Belém do Pará. É um hospital geral de grande porte com aproximadamente 300 leitos, distribuídos em diferentes clínicas como Pneumologia, Clínica Médica, Pediatria, Cirurgia Geral e Unidade de Terapia Intensiva, em especial a de Doenças Infecto-Parasitárias (DIP) - objeto do estudo - além de consultas especializadas em nível ambulatorial. É considerado hospital de referência para doenças tropicais e infectocontagiosas da Região Norte, como a Tuberculose e a AIDS, entre outras.

A DIP é composta pelas alas Oeste e Leste, sendo esta última a ala de interesse deste estudo por ser o setor destinado às internações de pacientes HIV/AIDS, chamado de 3º Leste. O 3º leste é uma ala de internação para pacientes maiores de 12 anos de idade.

Atualmente o setor passa por reforma estrutural, e a DIP encontra-se funcionando provisoriamente na ala oeste do 4º andar, e dos 46 leitos de internação, apenas 36 estão ativos, dos quais 24 são destinados aos pacientes HIV/AIDS (12 leitos para cada gênero, masculino e feminino). Os demais leitos são destinados a outras doenças infecciosas, como Calazar, meningite, dengue, entre outras.

3.3 População do estudo

A seleção de pacientes foi realizada a partir do universo de indivíduos internados na DIP no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, de ambos os gêneros, maiores de 18 anos, que fossem portadores do vírus HIV/AIDS e que concordaram em participar do estudo.

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes HIV/AIDS que estiveram internados na DIP/3º Leste no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013;
- Pacientes HIV positivos, de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 18 anos;
- Pacientes que concordaram em fazer parte do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes que internaram na DIP/3º Leste no período do estudo que não eram portadores do HIV/AIDS;
- Pacientes que, mesmo dentro dos critérios de inclusão, não aceitaram participar do estudo;
- Pacientes que internaram no período do estudo, dentro dos critérios de inclusão, porém evoluíram a óbito antes de serem abordados para a participação na pesquisa.

3.4 Coleta de dados

3.4.1 Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Considerando que nos finais de semana e feriados a clínica conta apenas com profissionais plantonistas, os quais não tinham condições de participar da pesquisa, os pacientes foram informados sobre os objetivos do estudo no primeiro dia útil após sua internação na DIP e convidados a participar do mesmo. Nos casos em que concordaram, assinaram o TCLE (APÊNDICE A).

3.4.2 Aplicação do formulário

Após a assinatura do TCLE, o paciente recebeu o formulário do estudo (APÊNDICE B), o qual foi preenchido de acordo com cada situação encontrada:

- no caso do paciente que não tinha nenhuma restrição para o preenchimento, este respondeu e logo a seguir devolveu à pesquisadora;

- no caso do paciente que apresentava alguma restrição para o preenchimento do formulário, como por exemplo, dificuldade para leitura, não ter movimentação no membro utilizado para a escrita, a pesquisadora fez a leitura das questões ao paciente e, a seguir, preencheu o formulário conforme as respostas verbalizadas pelo paciente.

3.4.3 Análise dos Hemogramas

Como rotina da clínica, logo após a internação do paciente, realiza-se a admissão médica, onde é feito o exame físico, o histórico de doença do paciente e solicitados os exames laboratoriais de admissão, incluindo-se o hemograma completo. A partir da evolução clínica do paciente, o médico assistente solicita outros hemogramas conforme a necessidade de avaliação clínica e laboratorial do paciente.

No presente estudo foi realizada a avaliação destes hemogramas, desde a internação até a alta hospitalar, os quais encontravam-se arquivados no prontuário do paciente, onde foram analisados: o número total de leucócitos, de linfócitos, de neutrófilos, de plaquetas e a taxa de hemoglobina, além do número de eritrócitos, para que se possa avaliar as alterações hematológicas citadas no decorrer do estudo.

Na análise dos resultados dos hemogramas foram utilizados os valores de referência apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Valores referencias adotados no presente estudo.

Variáveis hematológicas	Mínimo	Máximo	Média
Eritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$) p/ homens	4,5	6,1	5,3
Eritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$) p/ mulheres	4,0	5,4	4,7
Hemoglobina (g/dL) p/ homens	12,8	17,8	15,3
Hemoglobina (g/dL) p/ mulheres	11,6	15,6	13,6
VCM (fL)	82,0	98,0	90,0
HCM (pg)	27,0	34,0	30,5
CHCM (%)	31,0	36,0	33,5
RDW (%)	11,0	14,5	12,8
Leucócitos totais ($/\text{mm}^3$)	3.600	11.000	7.300
Neutrófilos ($/\text{mm}^3$)	1.500	7.000	4.250
Linfócitos ($/\text{mm}^3$)	1.000	4.500	2.750
Plaquetas ($/\text{mm}^3$)	140.000	400.000	270.000

FONTE: FAILACE (2003).

3.5 Análise dos dados

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma análise descritiva a qual tem como objetivo fazer a descrição dos dados através de tabelas, gráficos, medidas de variabilidade e tendência central, visando relatar as características do estudo de uma amostra de 31 pacientes portadores do HIV/AIDS.

De início utilizou-se o teste χ^2 -Quadrado para avaliar as associações entre as variáveis categóricas. Como hipóteses do teste a primeira é de que o perfil hematológico dos pacientes independe do gênero, a segunda é caso contrário (dependência), e para isso utilizou-se um nível de significância de 5%.

Por fim foi realizado o teste t de Student para variáveis contínuas como o objetivo de testar se os parâmetros hematológicos em média diferem entre os gêneros. Para testar esta suposição utilizaremos o teste t-Student para duas populações independentes, sendo que esse teste exige como condição que as populações sejam normais e de variâncias iguais.

Para a condição de normalidade foi estabelecido um nível de significância de 5%, sendo que todas as variáveis assumem normalidade a este nível. O teste realizado para atestar esta condição foi o Kolmogorov-Smirnov. Para igualdade das variâncias foi estabelecido o nível de significância de 5%, onde foi aceita que as variâncias são iguais.

Para o desenvolvimento deste trabalho, fez-se o uso do software MINITAB-14 para a formação do banco de dados e na realização dos testes qui-quadrado e o teste t de Student e o Excel para a formação e formalização das tabelas e elaboração de gráficos.

Para verificar a independência entre as variáveis aplicamos o Teste Exato de Fisher e Odds Ratio (razão de chances) para checar os fatores de risco (AYRES et al., 2005). Para avaliar a correlação entre as variáveis de tempo e alterações hematológicas, utilizamos o Teste de Correlação de Pearson. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$ (nível de significância de 5%) (AYRES, 2010).

3.6 Aspectos éticos

Foi adotada a Resolução n° 196/1996 do Ministério da Saúde (Conselho Nacional de Saúde), que destaca vários termos de definição e normas regulamentadoras que trata de ética em pesquisa.

A realização do estudo ocorreu após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto (Parecer Nº 140.538, em anexo).

4 RESULTADOS

4.1 Variáveis sociodemográficas, clínicas e antecedentes pessoais

No período de novembro de 2012 a janeiro de 2013 internaram 48 pacientes na DIP/HUJBB, dos quais dez (20,83%) não aceitaram participar da pesquisa e quatro (8,33%) evoluíram a óbito antes de serem abordados sobre o estudo. Sendo assim, a amostra resultou em apenas 34 (70,83%) pacientes.

As variáveis sociodemográficas avaliadas no presente estudo encontram-se na Tabela 1 apresentada a seguir. Nas Tabelas 2 e 3 são apresentadas as principais variáveis clínicas e antecedentes pessoais dos pacientes aqui estudados.

Como se pode notar, a maior parte da amostra foi constituída por pacientes do gênero masculino (64,71%), com idade entre 31 a 45 anos (47,06%), solteiro (73,53%), com 1º grau incompleto (32,36%) e com profissão autônoma (11,77%). Não foi encontrada diferença significativa em relação à distribuição dos gêneros ($p=1$, teste exato de Fisher).

A maior proporção de pacientes declarou ter AIDS há menos de um ano (52,95%). O maior percentual de pacientes encontrava-se internado entre dez e 30 dias (50,0%). As principais doenças associadas à AIDS observadas nos prontuários médicos foram a neurotoxoplasmose (35,29%), a tuberculose pulmonar (17,67%) e o sarcoma de Kaposi (5,88%). Porém, não foram evidenciadas diferenças estatísticas significativas para as prevalências de tais doenças em relação ao HIV/AIDS ($p=1$, Teste Exato de Fisher).

Os principais motivos da internação foram: febre (17,78%), tosse (10,00%) e diarreia (8,89%). Dos pacientes estudados, 67,64% não faziam uso de TARV. A maioria dos pacientes internados não sabe quais medicações têm recebido (79,41%). Dentre as medicações prescritas, a mais comum foi a pirimetamina (44,12%). 55,88% dos pacientes já estiveram internados anteriormente. Metade dos pacientes já teve anemia. A maioria dos entrevistados não declarou ter antecedentes pessoais de sangramento (70,58%), nem de anemia (70,59%). A maior parcela dos pacientes aqui acompanhados apresentou como desfecho da internação a alta hospitalar (76,47%).

Tabela 1 – Percentuais das variáveis sociodemográficas obtidas para pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Gênero	n = 34	%Total
Masculino	22	64,71
Feminino	12	35,29
Faixa etária	n = 34	%Total
18 a 30 anos	10	29,41
31 a 45 anos	16	47,06
46 a 59 anos	06	17,65
Acima de 60 anos	02	5,88
Estado Civil	n = 34	%Total
Solteiro	25	73,53
União estável	04	11,76
Casado	03	8,83
Viúvo	02	5,88
Escolaridade	n = 34	%Total
1º Incompleto	11	32,36
2º Completo	10	29,41
Alfabetizado	06	17,65
1º Completo	03	8,82
Superior Incompleto	02	5,88
2º Incompleto	02	5,88
Profissão	n = 34	%Total
Autônomo/Autônoma	04	11,77
Serviços Gerais	03	8,83
Pedreiro	03	8,83
Doméstica	03	8,83
Pescador	02	5,88
Aposentada	02	5,88
Estudante	02	5,88
Outras*	15	44,10

*Motorista, Segurança, Barbeiro, Entregador, Técnica de Enfermagem, Tecnólogo em Gastronomia, Operador de Áudio, Balconista, Cabeleireira, Fotógrafo, Auxiliar Administrativo, Manicure, Encanador, Metalúrgico e Fibrador, com frequência de 2,94% cada.

FONTE: Protocolo de Pesquisa

Tabela 2 – Percentuais das variáveis clínicas e antecedentes pessoais obtidos para 34 pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Tempo HIV (Anos)	n = 34	%Total
Menor que 1	18	52,95
1 a 4	05	14,71
4 a 7	04	11,76
7 a 9	03	8,82
Maior ou igual a 9	04	11,76
Tempo de internação (Dias)	n = 34	%Total
Menor que 10	01	2,95
10 a 30	17	50,00
30 a 50	10	29,41
50 a 70	03	8,82
Maior ou igual a 70	03	8,82
Doenças associadas	n = 34	%Total
Neurotoxoplasmose	12	35,29
Tuberculose pulmonar	06	17,67
Sarcoma de Kaposi	02	5,88
Diarreia crônica	02	5,88
Outras*		
Principais motivos da internação	n = 34	%Total
Febre	16	17,78
Tosse	09	10,00
Diarreia	08	8,89
Vômito	05	5,56
Cefaleia	04	4,44
Dor torácica	04	4,44
Perda ponderal	04	4,44
Outras*	12	2,94

*Adenomegalia, Candidíase esofágica, Colangite, Diverticulite, Linfoma, Mielite, Pancitopenia+Hepatoesplenomegalia, Pneumonia+Síndrome neurológica, Toxoplasmose oftálmica+gastrite, Tuberculose de faringe, Tuberculose de parede abdominal, Varicela+ Piodermite, com frequência de 2,94% cada.

FONTE: Protocolo de Pesquisa

Tabela 3 – Percentuais das variáveis clínicas e antecedentes pessoais obtidos para 34 pacientes HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013 (continuação).

Tempo de TARV (anos)	n = 23*	%Total
0 ----4	15	65,22
4 ----8	3	13,04
8 ----12	2	8,70
12 ----16	3	13,04
Sabe as medicações que recebeu?	n = 34	%Total
Não	27	79,41
Sim	07	20,59
Medicações prescritas	n = 34	%Total
Pirimetamina	15	44,12
Sulfametoxazol + Trimetoprim(antibiótico)	12	35,29
Outras**	07	20,59
Esteve hospitalizado anteriormente?	n = 34	%Total
Sim	19	55,88
Não	15	44,12
Já teve Anemia?	n = 34	%Total
Não	17	50,00
Sim	17	50,00
Utilizou complemento (Ferro, Ácido fólico, Vitamina B₁₂)?	n = 34	%Total
Sim	19	55,88
Não	15	44,12
Fez transfusão?	n = 34	%Total
Não	21	61,76
Sim	13	38,24
Antecedente pessoal de sangramento?	n = 34	%Total
Não	24	70,58
Sim	10	29,42
Antecedente familiar de anemia?	n = 34	%Total
Não	24	70,59
Sim	10	29,41
Qual o desfecho da internação?	n = 34	%Total
Alta	26	76,47
Óbito	08	23,53

*11 pacientes não faziam uso da TARV.

** (fluconazol, ácido fólico, tazobactam + piperacilina, sulfadiazina, hidantal, cefepime)

FONTE: Protocolo de Pesquisa

4.2 Variáveis hematológicas

Tabela 4 - Características dos exames hematológicos de pacientes HIV/AIDS atendidos no HUIBB, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, Belém-Pa.

VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS	GENERO		TOTAL 31 (100,00%)	p-valor*
	Mulher n = 12 (38,71%)	Homem n = 19 (61,29%)		
Hemácias (x106/mm³) (Média ± DP)	3,25 ± 0,51	3,20 ± 0,45	3,22 ± 0,47	
Anemia	11 (91,67%)	19 (100,00%)	30 (96,77%)	
Referencial	1 (8,33%)	-	1 (3,23%)	0,308
Acima do valor de ref.	-	-	-	
Hemoglobina (g/dL)	9,76 ± 1,22	9,29 ± 1,81	9,47 ± 1,60	
Anemia	11 (91,67%)	18 (94,74%)	29 (93,55%)	
Referencial	1 (8,33%)	1 (5,26%)	2 (6,45%)	0,687
Elevada	-	-	-	
VCM (fL)	92,20 ± 10,70	87,04 ± 9,46	89,04 ± 10,11	
Microcitose	1 (8,33%)	5 (26,32%)	6 (19,35%)	
Normocitose	8 (66,67%)	12 (63,16%)	20 (64,52%)	0,694
Macrocitose	3 (25,00%)	2 (10,33%)	5 (16,13%)	
HCM (pg)	30,48 ± 4,15	29,05 ± 3,26	29,61 ± 3,62	
Reduzida	2 (16,67%)	4 (21,05%)	6 (19,35%)	
Referencial	7 (58,33%)	14 (73,68%)	21 (67,74%)	0,635
Elevada	3 (25,00%)	1 (5,26%)	4 (12,90%)	
CHCM (g/dL)	32,99 ± 0,86	33,31 ± 0,79	33,19 ± 0,82	
Reduzida	-	-	-	
Normocromia	19 (100,00%)	12 (100,00%)	31 (100,00%)	NS
Elevada	-	-	-	
RDW (%)	18,85 ± 4,68	17,62 ± 2,72	18,01 ± 3,59	
Isocitose	-	-	-	
Anisocitose	4 (21,05%)	1 (8,33%)	5 (16,13%)	0,664
Elevada	15 (78,95%)	11 (91,67%)	26 (83,87%)	
Leucócitos (/mm³)	6.212 ± 3.342	4.716 ± 2.971	5.295 ± 3.153	
Leucopenia	-	-	-	
Referencial	18 (94,74%)	12 (100,00%)	30 (96,77%)	0,812
Leucocitose	1 (5,26%)	-	1 (3,23%)	
Neutrófilos (/mm³)	4.453 ± 3.039	3.239 ± 2.035	3.740 ± 2.491	
Neutropenia	5 (26,32%)	1 (8,33%)	6 (19,35%)	
Referencial	13 (68,42%)	9 (75,00%)	22 (70,97%)	0,323
Neutrofilia	1 (5,26%)	2 (16,67%)	3 (9,68%)	
Linfócitos (/mm³)	1.255 ± 946	832 ± 620	996 ± 776	
Linfopenia	13 (68,42%)	5 (41,67%)	18 (58,06%)	
Referencial	6 (31,58%)	7 (58,33%)	13 (41,94%)	0,323
Linfocitose	-	-	-	
Plaquetas (/mm³)	231.722 ± 105.150	265.525 ± 172.397	252.440 ± 148.910	
Plaquetopenia	2 (16,67%)	5 (26,32%)	7 (22,58%)	
Referencial	9 (75,00%)	12 (63,16%)	21 (67,74%)	0,782
Plaquetocitose	1 (8,33%)	2 (10,53%)	3 (9,68%)	

FONTE: Protocolo de Pesquisa/2013.

Valores de Referencia para os Parâmetros Hematológicos: Failace, 2003.

Nível de Significância (p-valor < 0,05) *Teste Qui-Quadrado.

NS: Não significativo.

Três pacientes realizaram apenas um hemograma cada durante o tempo de internação. Logo, não entraram nos dados até aqui apresentados, que representavam médias de parâmetros obtidas a partir de mais de um hemograma realizado. Tais pacientes eram do gênero masculino e todos apresentaram eritropenia e redução da hemoglobina (anemia), bem como número total de leucócitos, de neutrófilos e de plaquetas dentro dos limites referenciais. Apenas em relação

aos linfócitos um deles apresentou linfopenia (33,3%), enquanto os outros dois apresentaram números compatíveis com os referenciais (66,7).

Em relação a estes pacientes, dois apresentaram normocitose, ou seja, VCM compatível com os valores referenciais (66,67%) e o outro microcitose, ou seja, VCM reduzido (33,33%). Os mesmos percentuais foram obtidos para HCM dentro dos limites referenciais e HCM reduzida, bem como para anisocitose (RDW elevado) e isocitose (RDW dentro dos limites de referência), respectivamente. Todos três apresentaram hemácias normocrômicas (CHCM dentro dos limites de referência).

Na tabela 4 observamos que a média de hemácias totais dessa amostra foi de 3,22 ($\times 10^6/\text{mm}^3$) com um desvio padrão de 0,45. Observou-se ainda que a maioria dos pacientes tanto do gênero feminino como do gênero masculino apresentaram anemia. Já em relação ao nível de hemoglobina observou-se uma média de 9,47 (g/dL). Quando avaliamos o nível de hemoglobina entre os grupos verificou-se que 11 (91,67%) das mulheres e 18 (94,74%) dos homens encontra-se com anemia, mostrando um intervalo de confiança [Média \pm DP: 9,47 \pm 1,60].

Verifica-se também que a média geral de VCM, HCM, CHCM e RDW foi de 89,04, 29,61, 33,19 e 18,01 respectivamente, onde 20 (64,52%) dos pacientes apresentaram níveis de VCM, 21 (67,74%) HCM e 31 (100,00%) dentro dos padrões, exceto o parâmetro hematológico RDW, onde 26 (83,87%) dos pacientes estão com nível de RDW elevado.

Quando analisamos os leucócitos pode-se observar que 30 (96,77%) pacientes apresentaram níveis de leucócitos dentro dos padrões de normalidade. Já em relação aos níveis de plaquetas pode-se verificar que 21 (67,74%) dos pacientes apresentaram níveis de plaquetas dentro dos níveis de adequação, mostrando um intervalo de confiança [Média \pm DP: 252.440 \pm 148.910].

As figuras 01 e 02 mostram o Boxplot das médias dos parâmetros hematológicos entre os gêneros e os seus respectivos p-valor para cada parâmetro analisado.

Assim ao nível de 5% de significância pode-se observar que as variáveis que compõem o hemograma não exerceram influência estatisticamente significativa entre os grupos.

Figura 3 - Boxplot das médias dos parâmetros hematológicos de pacientes HIV/AIDS atendidos no HUIBB, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, Belém-Pa.

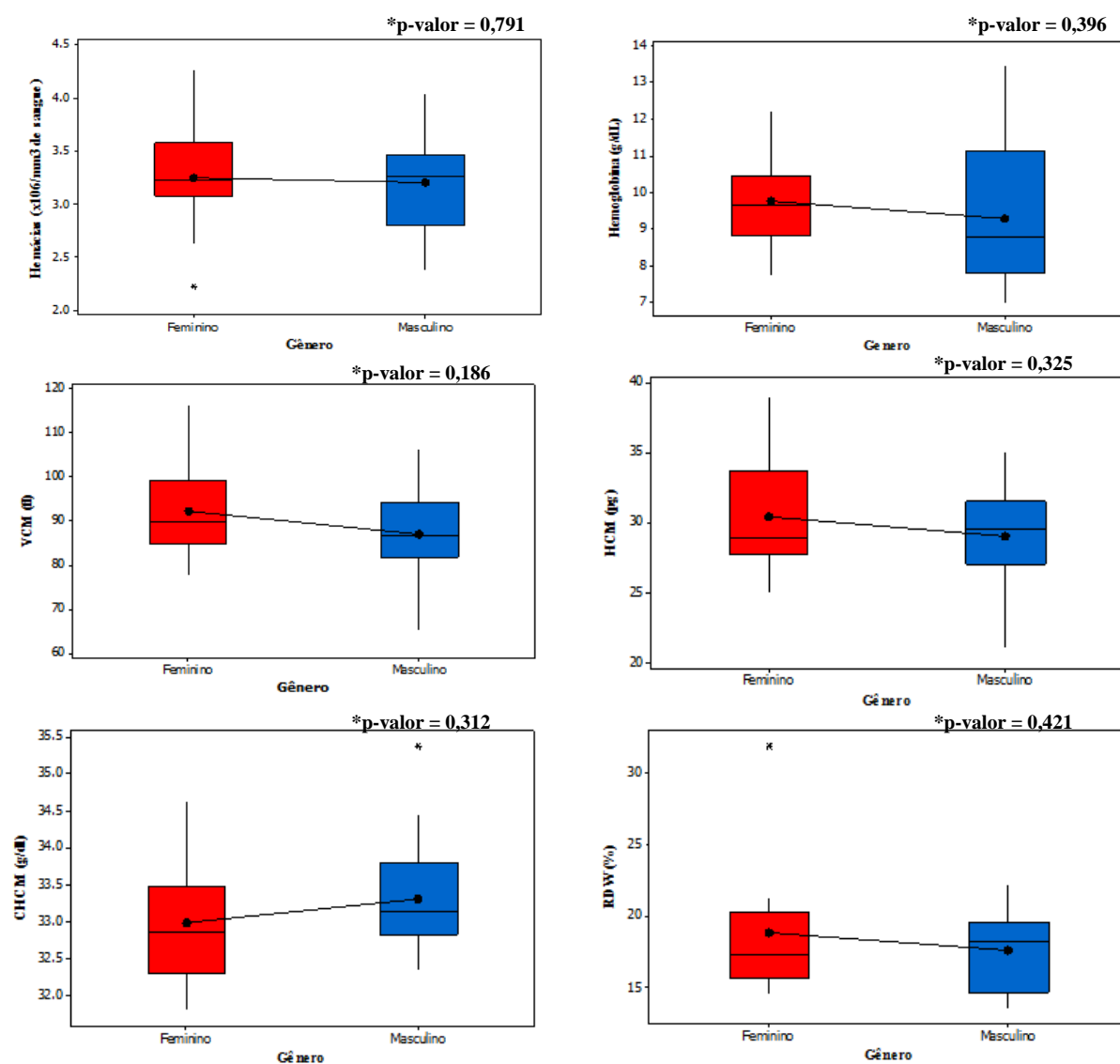
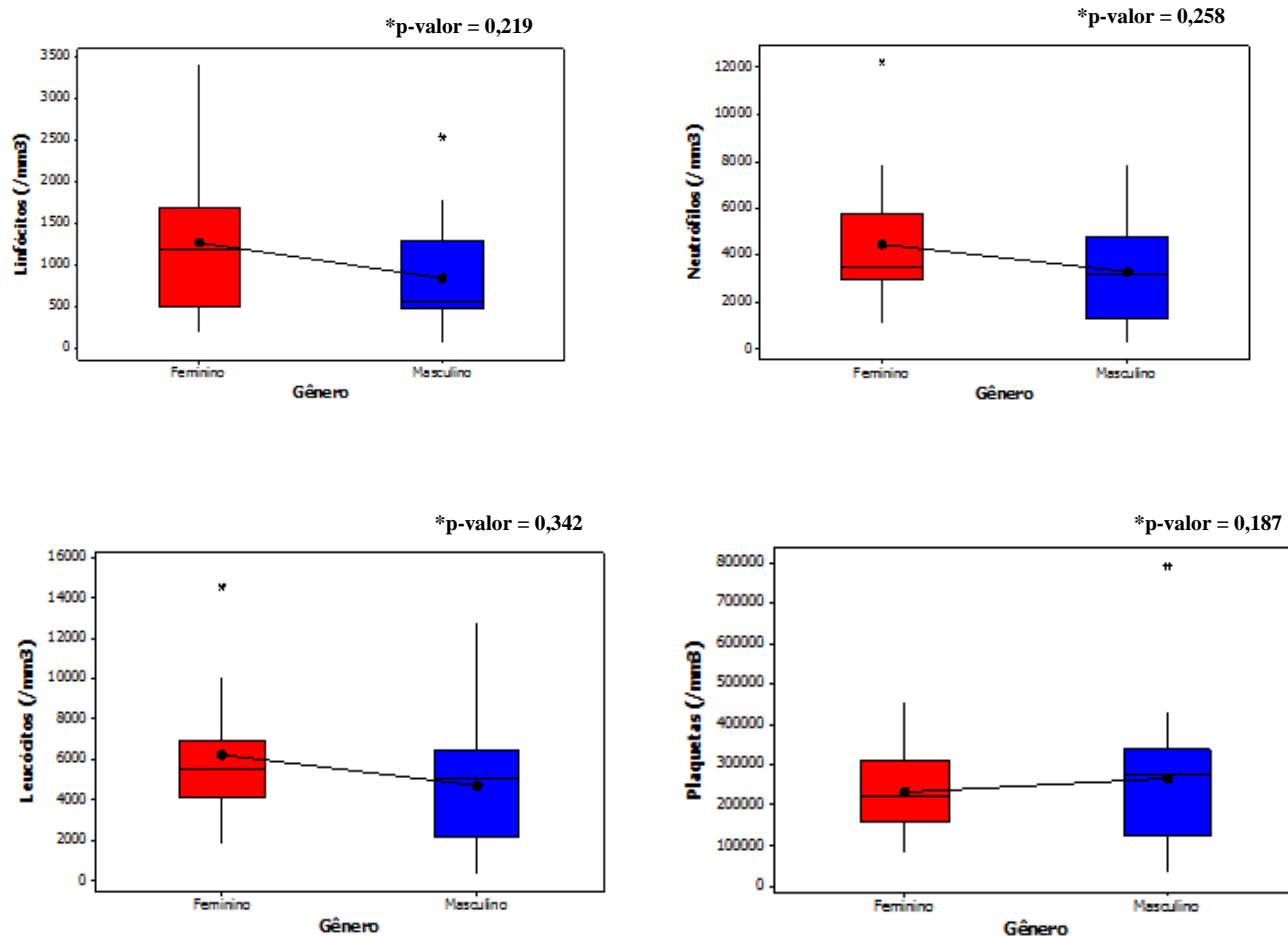


Figura 4 - Boxplot das médias dos parâmetros hematológicos de pacientes HIV/AIDS atendidos no HUIBB, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013, Belém-Pa.



4.3 Associação entre alterações hematológicas, gênero e variáveis clínicas

As prevalências de anemia na amostra estudada são apresentadas na Tabela 5. No gênero masculino, a anemia atingiu 94,7%, enquanto no gênero feminino, foi observada em 91,7% dos casos, embora não exista diferença significativa entre tais prevalências (p -valor= 0,6807).

Tabela 5 – Relação entre anemia, gênero e uso de AZT em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Variável	Resultado	Anemia					
		Sim	Não	Total	%Sim	p -valor	IC 95%
Gênero	Masculino	18	1	19	94,70%	0,6807	-
	Feminino	11	1	12	91,70%		
AZT	Sim	6	1	7	85,70%	0,9396	-
	Não	23	1	24	95,80%		

FONTE: Protocolo de Pesquisa

A mesma tabela mostra que não existiu diferença significativa (p -valor=0,9326) entre os indivíduos que usaram o AZT e tiveram anemia (85,7%) e aqueles que, mesmo sem usarem o medicamento, tiveram anemia (95,8%), independente do gênero. Logo, o uso de AZT não representou risco para desenvolver anemia.

Ao comparar-se a anemia em relação ao uso do AZT por pacientes do gênero masculino e por pacientes do gênero feminino (Tabela 6), pelo teste exato de Fisher, foi observado não existirem associações significativas entre tais variáveis, ou seja, não foi verificada dependência entre as variáveis em questão (valores de p *unilateral* e *bilateral* para o gênero masculino iguais a 0,2632; valores de p *unilateral* e *bilateral* para o gênero feminino de 0,8333 e 1, respectivamente).

Tabela 6 – Teste Exato de Fisher para associação das variáveis e alterações hematológicas em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Variável	Resultado	Anemia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor (Unilateral)	<i>p</i> -valor (Bilateral)
Gênero Masculino	Sim (AZT)	4	1	5	80,00%	0,2632	0,2632
	Não (AZT)	14	0	14	100,00%		
Gênero Feminino	Sim (AZT)	2	0	2	100,00%	0,8333	1
	Não (AZT)	9	1	10	90,00%		
Variável	Resultado	Eritropenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor (Unilateral)	<i>p</i> -valor (Bilateral)
Gênero	Masculino	19	0	19	100,00%	0,3871	0,3871
	Feminino	11	1	12	91,70%		
Variável	Resultado	Leucopenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor (Unilateral)	<i>p</i> -valor (Bilateral)
Sarcoma de Kaposi	Sim	0	1	1	0,00%	0,7419	1
	Não	8	22	30	26,70%		
Variável	Resultado	Linfopenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor (Unilateral)	<i>p</i> -valor (Bilateral)
Sarcoma de Kaposi	Sim	1	0	1	100,00%	0,5806	1
	Não	17	13	30	56,70%		
Variável	Resultado	Neutropenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor (Unilateral)	<i>p</i> -valor (Bilateral)
Sarcoma de Kaposi	Sim	0	1	1	0,00%	0,871	1
	Não	4	26	30	13,30%		
Tuberculose pulmonar	Sim	0	6	6	0,00%	0,402	0,5614
	Não	4	21	25	16,00%		

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Todos os pacientes masculinos apresentaram eritropenia. A maioria dos femininos também (91,7%). Também não foi encontrada dependência entre eritropenia e gênero (*p*-valor *unilateral e bilateral* = 0,3871) na amostra estudada, utilizando-se o teste exato de Fisher (Tabela 6).

Ainda na Tabela 6 pode-se verificar que houve independência entre as seguintes variáveis: sarcoma de Kaposi e leucopenia, linfopenia e neutropenia; bem como entre tuberculose pulmonar e neutropenia (todos os valores de $p > 0,05$; teste exato de Fisher).

A Tabela 7 mostra a relação entre leucopenia e as diferentes variáveis. Nenhum caso de diferença estatisticamente significativa foi observado entre as prevalências de presença e de ausência de determinada variável em relação à leucopenia, uma vez que nenhum p-valor foi menor do que 0,05.

Tabela 7 – Relação entre variáveis clínicas e leucopenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Variável	Resultado	Leucopenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	p-valor	IC 95%
Neurotoxoplasmose	Sim	3	10	13	23,10%	0,9039	0,1495 - 4,0689
	Não	5	13	18	27,80%		
Tuberculose pulmonar	Sim	3	3	6	50,00%	0,3228	0,6125 - 26,1239
	Não	5	20	25	20,00%		
Febre	Sim	4	11	15	26,70%	0,7606	0,2182 - 5,4543
	Não	4	12	16	25,00%		
Tosse	Sim	3	6	9	33,30%	0,8725	0,3083 - 9,3745
	Não	5	17	22	22,70%		
Diarreia	Sim	1	6	7	14,30%	0,7635	0,0409 - 4,0080
	Não	7	17	24	29,20%		
AZT	Sim	1	6	7	14,30%	0,7635	0,0409 - 4,0080
	Não	7	17	24	29,20%		
SMX+TMP	Sim	2	8	10	20,00%	0,9435	0,1017 - 3,8415
	Não	6	15	21	28,60%		
Pirimetamina	Sim	5	9	14	35,70%	0,4644	0,4938 - 13,6127
	Não	3	14	17	17,60%		
Desfecho internação	Alta	5	18	23	21,70%	0,6829	0,0812 - 2,6399
	Óbito	3	5	8	37,50%		

Fonte: Protocolo de pesquisa

Na Tabela 8 são apresentadas as mesmas variáveis anteriormente mencionadas em relação à linfopenia. Novamente não houve diferença estatística entre a presença das variáveis em estudo ou sua ausência e linfopenia, já que todos os valores de p foram maiores que 0,05.

Para os pacientes em análise, ter as seguintes doenças associadas não representou fator de risco para desenvolver a linfopenia: tuberculose pulmonar e neurotoxoplasmose. De igual modo, a internação por tosse ou por febre também não constituíram fatores de risco para a redução do número de linfócitos. Por fim, os pacientes em uso de SMX+TMP ou pirimetamina também não apresentaram maior risco de desenvolver linfopenia.

Tabela 8 – Relação entre variáveis clínicas e linfopenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Variável	Resultado	Linfopenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor	IC 95%
Neurotoxoplasmose	Sim	8	5	13	61,50%	0,9715	0,2992 - 5,4763
	Não	10	8	18	55,60%		
Tuberculose pulmonar	Sim	4	2	6	66,70%	0,9881	0,2417 - 10,2175
	Não	14	11	25	56,00%		
Febre	Sim	10	5	15	66,70%	0,5649	0,4675 - 8,5568
	Não	8	8	16	50,00%		
Tosse	Sim	7	2	9	77,80%	0,3069	0,5903 - 20,7526
	Não	11	11	22	50,00%		
Diarreia	Sim	4	3	7	57,10%	0,7046	0,1735 - 5,2278
	Não	14	10	24	58,30%		
AZT	Sim	4	3	7	57,10%	0,7046	0,1735 - 5,2278
	Não	14	10	24	58,30%		
SMX+TMP	Sim	8	2	10	80,00%	0,1873	0,7491 - 25,8427
	Não	10	11	21	47,60%		
Pirimetamina	Sim	9	5	14	64,30%	0,7861	0,3754 - 6,8208
	Não	9	8	17	52,90%		
Desfecho internação	Alta	11	12	23	47,80%	0,1229	0,0138 - 1,2417
	Óbito	7	1	8	87,50%		

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A Tabela 9 faz a mesma relação entre as variáveis clínicas e neutropenia. De modo similar ao observado para as outras alterações leucocitárias, não foram obtidas diferenças significativas entre as prevalências da presença e da ausência de determinada variável em relação à neutropenia, pois nenhum *p*-valor foi inferior a 0,05. Portanto, ser internado por causa de diarreia ou febre, fazer uso de pirimetamina ou de AZT não representaram riscos para neutropenia.

Tabela 9 – Relação entre variáveis clínicas e neutropenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Variável	Resultado	Neutropenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor	IC 95%
Neurotoxoplasmose	Sim	1	12	13	7,70%	0,8472	-
	Não	3	15	18	16,70%		
Febre	Sim	2	13	15	13,30%	0,6406	-
	Não	2	14	16	12,50%		
Tosse	Sim	1	8	9	11,10%	0,6893	-
	Não	3	19	22	13,60%		
Diarreia	Sim	1	6	7	14,30%	0,6054	-
	Não	3	21	24	12,50%		
AZT	Sim	1	6	7	14,30%	0,6054	-
	Não	3	21	24	12,50%		
SMX+TMP	Sim	1	9	10	10,00%	0,8101	-
	Não	3	18	21	14,30%		
Pirimetamina	Sim	2	12	14	14,30%	0,7415	-
	Não	2	15	17	11,80%		
Desfecho internação	Alta	2	21	23	8,70%	0,5668	0,0330 - 2,4770
	Óbito	2	6	8	25,00%		

Fonte: Protocolo de Pesquisa

As prevalências de óbitos e leucopenia, linfopenia e neutropenia foram de 37,5%, 87,5% e 25%, respectivamente, e as de alta foram 21,7%, 47,8% e 8,7%. Quanto aos pacientes leucopênicos que evoluíram a óbito, não foi encontrada diferença significativa em relação àqueles que receberam alta hospitalar (*p*-valor=0,6829). No caso dos pacientes com linfopenia, também não houve diferença significativa em relação ao desfecho de internação (*p*-valor=0,1229). A mesma ausência de significância estatística quanto ao desfecho da internação foi observada em relação à presença de neutropenia (*p*-valor=0,5668).

Em relação ao risco, não observamos associação significativa entre os pacientes linfopênicos quanto ao desfecho de internação. Resultados similares foram obtidos para a linfopenia e a neutropenia.

A Tabela 10 mostra que a diferença entre a prevalência de pacientes com plaquetopenia e antecedente de transfusão (30,8%) e a prevalência de pacientes com redução numérica das plaquetas e sem tal antecedente de transfusão (16,7%) não foi significativa (*p*-valor=0,6231). O mesmo foi verificado entre a prevalência de pacientes com plaquetopenia (*p*-valor=0,8241) e antecedente de sangramento (30%) e entre pacientes plaquetopênicos sem antecedentes de sangramento (19%).

Tabela 10 – Relação entre antecedentes de transfusão e sangramento e plaquetopenia em pacientes com HIV/AIDS internados em hospital de referência da Região Norte, em Belém-Pará, no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Variável	Resultado	Plaquetopenia					
		Sim	Não	Total	%Sim	<i>p</i> -valor	IC 95%
Antecedente de transfusão	Sim	4	9	13	30,80%	0,6231	0,4019 – 12,2858
	Não	3	15	18	16,70%		
Antecedente de sangramento	Sim	3	7	10	30,00%	0,8241	0,3208 - 10,3419
	Não	4	17	21	19,00%		

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A Tabela 11 mostra a correlação entre as alterações hematológicas e o tempo de TARV dos pacientes do presente estudo. Os valores de *p* obtidos mostram que não houve associação entre as variáveis testadas, ou seja, não existiu associação entre o tempo de uso da TARV e as alterações hematológicas encontradas nesta amostra.

Tabela 11 – Correlação entre alterações hematológicas e tempo de TARV em pacientes com HIV/AIDS internados em Hospital de Referência da Região Norte no período de novembro de 2012 a janeiro de 2013.

Tempo de TARV <i>versus</i> citopenias e anemia						
Estatísticas	Eritropenia	Leucopenia	Linfopenia	Neutropenia	Plaquetopenia	Anemia
n (pares) =	21	21	21	21	21	21
r (Pearson) =	0,1877	0,2238	0,2612	0,1818	-0,1406	0,2341
			-0,19 a			-0,22 a
IC 95% =	-0,27 a 0,57	-0,23 a 0,60	0,62	-0,27 a 0,57	-0,54 a 0,31	0,60
			-0,33 a			-0,35 a
IC 99% =	-0,40 a 0,66	-0,36 a 0,68	0,70	-0,40 a 0,66	-0,63 a 0,44	0,69
R2 =	0,0352	0,0501	0,0682	0,0331	0,0198	0,0548
t =	0,8328	10,009	11,793	0,8059	-0,6188	10,494
GL =	19	19	19	19	19	19
(p) =	0,4153	0,3294	0,2528	0,4303	0,5434	0,3071
Poder 0,05 =	0,2002	0,2484	0,3047	0,193	0,0638	0,2632
Poder 0,01 =	0,0562	0,0825	0,1145	0,0523	0,462	0,0907

FONTE: Protocolo de Pesquisa

5 DISCUSSÃO

O estudo realizado no HUIBB revelou que a maioria dos pacientes internados com HIV/AIDS era do gênero masculino, com faixa etária de 31 a 45 anos, solteiros, com 1º grau incompleto e com profissão autônoma e se assemelha ao perfil nacional de pacientes portadores do HIV/AIDS que, em geral, são do gênero masculino, com a mesma faixa etária e grau de escolaridade (Brasil, 2012). Entretanto, não foi observada diferença estatística significativa entre pacientes HIV/AIDS em relação ao gênero. Uma pesquisa retrospectiva realizada na Turquia mostrou que dos 55 pacientes registrados com HIV/AIDS em um Hospital da Capadócia, 78% eram do gênero masculino e apenas 22% do gênero feminino, porém a faixa etária mais encontrada era de 20-45 anos (SIMMONDS et al., 1990). A faixa etária mais acometida pelo HIV/AIDS, independente das categorias de exposição mais prevalentes, tem sido a dos adultos jovens, onde se concentra a população de maior atividade sexual (CÁRDENAS; PAYÁ, 1990).

As doenças oportunistas mais encontradas nesta pesquisa foram, em ordem decrescente de prevalências, a neurotoxoplasmose, a tuberculose e o Sarcoma de Kaposi, porém não foram observadas diferenças estatísticas significantes para as prevalências de tais doenças. Aproximadamente 1/3 da amostra apresentava neurotoxoplasmose. A neurotoxoplasmose é a infecção neurológica oportunista mais frequente na AIDS, com uma frequência muito variável (3 a 40% de todos os pacientes com AIDS) (SIMPSON, 1994). Em estudo realizado em com 50 pacientes no Hospital Guilherme Álvaro no município de Santos, onde se pesquisava as principais manifestações neurológicas em 50 pacientes HIV/AIDS, a neurotoxoplasmose obteve um percentual de 68% dos casos (FRAGOSO et al., 1998). Uma pesquisa divulgada pela Revista do Hospital Psiquiátrico de La Habana, observou-se que, de uma amostra de 28 pacientes com SIDA, nove (32,1%) apresentavam neurotoxoplasmose (CÁRDENAS; PAYÁ, 1990). Portanto, estes estudos estão condizentes com os resultados por nós encontrados.

O principal motivo de internação dos pacientes foi a febre. Estudo similar também encontrou a febre como um dos principais fatores de internação de pacientes na Turquia (SIMMONDS et al., 1990). Tal achado clínico pode prever a progressão para a doença em pacientes soropositivos, portanto, a febre está associada à progressão para a AIDS (CÁRDENAS; PAYÁ, 1990).

O presente estudo identificou que as medicações prescritas com maior frequência para os pacientes HIV/AIDS foram a pirimetamina e o sulfametoxazol + trimetoprim (SMX+TMP),

tendo em vista que essas medicações são indicadas para o tratamento da neurotoxoplasmose, doença associada mais prevalente na amostra estudada, como já descrito anteriormente.

O tratamento mais eficaz contra a toxoplasmose é uma combinação de drogas como a pirimetamina e sulfadiazina, que podem causar efeitos hematológicos, mas podem ser controlados com a administração de ácido folínico. Uma associação muito comum feita é entre SMX+TMP. Seus compostos ativos atuam sinergicamente, inibindo duas etapas consecutivas da biossíntese do ácido folínico, de uma forma semelhante à observada para a pirimetamina. A associação de SMX+TMP é bem tolerada e menos tóxica para a hematopoiese quando comparada à pirimetamina e à sulfadiazina (BÉRAUD et al., 2009; KONGSAENGDAO et al., 2011; ARENS et al., 2007). Uma pesquisa feita em Taiwan revelou que o aumento da dose diária de SMX+TMP nos pacientes HIV/AIDS representa um risco aumentado para psicose aguda (LEE et al., 2012), porém esta associação não foi estudada em nossa pesquisa.

Neste estudo, foi evidenciada a prevalência de eritropenia em todos os pacientes do gênero masculino, porém no gênero feminino foi encontrada uma prevalência de 75%, pois duas pacientes apresentaram valores médios de eritrócitos dentro do referencial adotado para esta pesquisa. Contudo, não foi encontrado diferença estatística significativa para o gênero em relação à eritropenia.

Um estudo retrospectivo com 44 pacientes HIV/AIDS internados no Hospital Muniz XI em Buenos Aires mostrou uma prevalência de eritropenia acima de 80% (TROMBETTA, 2008). Outro estudo mostrou uma prevalência de 70% de eritropenia na mesma categoria de pacientes (ZON, 1987). Tais resultados são concordantes com o nosso estudo, confirmando os dados da literatura que citam a eritropenia como uma das citopenias mais prevalentes nos pacientes HIV/AIDS.

A prevalência de anemia neste estudo foi de 93,5%. Para os gêneros masculino e feminino foram observadas as prevalências respectivas de 94,7% e 91,7%, onde ocorreu apenas um indivíduo em cada gênero com valores de hemoglobina dentro dos referenciais. A prevalência de pacientes anêmicos com tuberculose foi de 22,2%. Apesar de não ter sido encontrada nesta amostra diferença estatística significativa entre os gêneros, observamos um risco aumentado para o gênero masculino.

Quanto às alterações leucopênicas nos pacientes HIV/AIDS deste estudo, foi encontrada uma elevada prevalência de linfopenia (54,84%), além de frequências menos alteradas para leucopenia (25,8%) e neutropenia (19,3%). Ao analisar-se estatisticamente as associações dessas alterações com os principais achados clínicos encontrados (principais doenças associadas ao HIV, principais sintomas de internação, principais medicações prescritas durante

a internação, uso de AZT e desfecho de internação), não foi evidenciada nenhuma associação significativa.

Em se tratando de riscos, este estudo não evidenciou nenhum fator associado à leucopenia, linfopenia ou neutropenia, uma vez que em todos os testes estatísticos aplicados, os valores de p não foram significativos.

A prevalência de plaquetopenia encontrada neste estudo foi de 19,5%. Os testes estatísticos não evidenciaram associações entre a plaquetopenia e antecedentes de transfusão sanguínea ou de sangramentos relatados pelos pacientes. Também não encontramos fatores de risco associando plaquetopenia aos antecedentes.

A prevalência de anemia em pacientes com a síndrome da imunodeficiência tem sido estimada entre 63% a 95% (GROOPMAN, 1990). As causas de anemia nestes pacientes são multifatoriais, podendo ser resultado da disfunção da medula óssea pelo vírus, que, durante a infecção, provoca alterações na secreção de citocinas, imunoglobulinas e proteínas de fase aguda, como resposta do sistema imunológico da célula hospedeira (CLASTER, 2002; JAHOR et al., 1999). Isso explica a necessidade de repetir os hemogramas com maior frequência em pacientes sintomáticos ou em uso de medicamentos mielotóxicos (BRASIL, 2013).

Estudo realizado com pacientes HIV/AIDS encontrou uma prevalência de 79,49% de anemia, considerando o referencial de 13,6g/dL (TROMBETTA et al., 2008). Na Nigéria, uma pesquisa realizada em um Hospital escola, estimou a prevalência de anemia, sendo ela responsável por 49,5% das alterações hematológicas. A prevalência de anemia foi significativamente maior no gênero masculino que no feminino (61,6% e 42,7%) (DENUE et al., 2013). Este dado é concordante com os resultados apresentados em nosso estudo, onde a maior prevalência de anemia também foi no gênero masculino, muito embora sem significância estatística.

A anemia é um achado frequente na tuberculose. Em um estudo realizado na cidade de Recife (Pernambuco), em pacientes HIV/AIDS com tuberculose, a anemia destacou-se com uma prevalência de 70,3%. Neste estudo, os valores médios de hemoglobina foram significativamente menores no grupo de pacientes HIV com tuberculose (FORTUNA, 2012). A nossa pesquisa também demonstrou uma elevada prevalência de anemia nos pacientes que tinham a tuberculose como doença associada (83,3%).

Em estudo realizado no Espírito Santo, a relação entre Sarcoma de Kaposi e AIDS também foi pequena, onde os autores associam esse decréscimo após a era TARV.

Encontraram também sete casos de anemia e um caso de leucopenia, em pacientes com HIV (TIUSSI et al., 2012).

Uma pesquisa realizada com 60 pacientes HIV com neurotoxoplasmose, em que a pirimetamina era um dos medicamentos utilizados para tratamento desta condição, foi observado um número médio de linfócitos de $1.128 /\text{mm}^3$ e ocorrência de neutropenia (BOURÉE et al., 1997). O nosso estudo encontrou um valor médio de linfócitos de $5.393/\text{mm}^3$ e a neutropenia foi evidenciada em apenas 9% dos pacientes com neurotoxoplasmose que utilizavam a pirimetamina.

À medida que a infecção progride, os sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes (BRASIL, 2013). A infecção severa associada a tumores no trato gastrointestinal ou diarreia, por período superior a trinta dias, também pode acarretar absorção insuficiente da vitamina B₁₂, ocasionando redução dos níveis séricos dessa vitamina, o que compromete a síntese de hemoglobina e causa anemia macrocítica (VOLBERDING et al., 2004).

Uma pesquisa realizada na cidade de Maharashtra (Índia) em pacientes com HIV/AIDS encontrou uma maior prevalência de anemia (93,2%) e 4,93% de plaquetopenia (DHURVE; DHURVE, 2013). Outra pesquisa realizada na Nigéria estimou a prevalência de 4,5% de pacientes HIV/AIDS com plaquetopenia, sendo que esta prevalência se mostrou maior no gênero masculino (DENUÉ et al., 2013), fato evidenciado também no estudo aqui apresentado, onde a prevalência encontrada foi de 71,4% no gênero masculino.

Embora neste estudo não tenha sido encontrada diferença estatística significativa quanto ao uso do AZT, a literatura científica é vasta quando relaciona as variáveis *anemia* e *uso de AZT*. Estudos têm demonstrado uma alta incidência de anemia em pacientes tratados com TARV. Esse efeito parece estar associado à toxicidade hematológica causada pela TARV, que pode inibir a proliferação das células sanguíneas progenitoras (CURKENDALL et al., 2007). Uma pesquisa demonstrou que o uso de TARV por um período de seis meses é suficiente para promover o desenvolvimento de anemia; já o uso da mesma por um período maior, pode tornar o quadro anêmico ainda mais severo (BERHANE et al., 2004). Outros autores descreveram que os pacientes em uso de TARV por um período de 48 semanas desenvolviam um quadro anêmico devido à diminuição dos níveis de hemoglobina. Este resultado poderia ser decorrente da supressão da atividade da medula óssea induzido pelo uso de TARV (MOYLE, 2004).

O AZT, um exemplo entre os ITRN, está associado com mielotoxicidade, principalmente anemia, pancitopenia e macrocitose (MONTESORI, 2004). A toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode resultar na sua substituição, levando o paciente a desenvolver anemia e neutropenia, e deverá ser substituído caso o nível de hemoglobina fique inferior a 10,0g/dL e/ou os neutrófilos fiquem com número inferior a 1.000 células/mm³ de sangue (BRASIL, 2013). Os efeitos adversos provocados pelo AZT são mais comuns em pacientes com doença em estágio avançado, sendo o principal deles a mielossupressão. As concentrações de AZT necessárias ao tratamento anti-HIV são tóxicas para as células mielóides e eritróides progenitoras, o que explica a ocorrência de anemia e granulocitopenia durante a terapia (AOKI, 1999).

Estudos prévios demonstraram resultados semelhantes em relação ao número de leucócitos e aos níveis de hemoglobina em pacientes HIV soropositivos. Um estudo relata correlação entre a diminuição de leucócitos e dos níveis de hemoglobina nestes pacientes. Os autores sugerem que o vírus HIV exerce efeito direto sobre a hematopoese. Dessa forma poderia haver comprometimento na síntese de novas células na medula óssea nos estágios iniciais da infecção, causando uma redução significativa de leucócitos e eritrócitos (SPADA, 1998).

Um estudo randomizado realizado na África, Ásia, Caribe, Estados Unidos e América do Sul, onde foi avaliada a eficácia da TARV, obteve em seus resultados uma prevalência de 14% para neutropenia, 12% para anemia e 7% para plaquetopenia, correlacionou a anemia ao gênero, a neutropenia à contagem de células CD4⁺ e a plaquetopenia à infecção com a hepatite B crônica (FIRNHABER et al., 2010). No presente estudo não foi realizada a correlação com as células CD4⁺ e infecções pela hepatite, portanto não se dispõe desses dois parâmetros comparativos com o referido estudo.

Para determinar a prevalência de citopenias em pacientes HIV positivos, foi realizado um estudo retrospectivo com 472 pacientes soropositivos em Seul, porém os pesquisadores usaram critérios de exclusão rígidos, sendo excluídos todos os pacientes que tivessem quaisquer condições que pudessem levar a algum tipo de alteração hematológica (uso pregresso de TARV, doenças oportunistas, drogas mielossupressoras), para que pudessem avaliar somente as citopenias causadas pelo próprio HIV e ao uso de TARV. Os resultados foram: anemia 3%, neutropenia 10%, linfocitopenia 25,7% e plaquetopenia 2,4%, sendo que, após o término do tratamento com a TARV, as citopenias foram revertidas na grande maioria, ficando a trombocitopenia com taxa de reversão de 100%, neutropenia 91,1% e anemia 84,6%,

demonstrando o efeito supressor e mielotóxico do HIV e da TARV, respectivamente (CHOIL et al., 2011).

No México, um estudo com 66 indivíduos com HIV revelou uma prevalência de 6% de neutropenia em pacientes com HIV/AIDS (GÓNGORA-BIACHI; CASTRO-SANSORES, 2006). Alguns autores citam que a neutropenia está relacionada a um estágio avançado da infecção pelo HIV (COYLE, 1987; MEYNARD et al., 1987).

Os índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM) mostraram-se dentro dos limites referenciais na maioria dos exames avaliados. A microcitose, a normocitose e a macrocitose foram encontradas em 19,35%, 64,52% e 16,13% dos casos, respectivamente. Alguns autores citam o uso da TARV, especialmente do AZT, como causa da macrocitose, que ocorre por diminuição do tempo do ciclo de divisão da célula, produzindo células ampliadas (ROMANELLI; EMPEY; POMEROY, 2002; RICHMAN, 1987; MALAVAZI, 2004).

A macrocitose pode decorrer tanto das anemias carenciais como da deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, como de cirrose hepática, abuso de álcool, hipotireoidismo ou como efeitos colaterais de algumas drogas (GEENÉ et al., 2000). Drogas antirretrovirais, tais como AZT e estavudina (d4T), são as que mais se relacionam à macrocitose após seu uso crônico, podendo, inclusive, ser um fator que, individualmente, demonstra adesão ao AZT. Uma pesquisa realizada pela Universidade de Kentucky na cidade de Lexington demonstrou uma adesão de 77% nos pacientes com macrocitose, concluindo que a macrocitose pode ser útil na avaliação da adesão à TARV, especialmente a que contém o esquema de AZT e estavudina (ROMANELLI, 2002).

Uma das complicações mais frequentes do uso da TARV é a anemia detectada laboratorialmente. Essa anemia é usualmente normocrômica e normocítica, apesar de haver evidências de macrocitose em indivíduos em uso de TARV, principalmente, com AZT e estavudina. O AZT foi correlacionado inúmeras vezes com a ocorrência de anemia em indivíduos infectados pelo HIV (MONTESORI, 2004).

Em estudo sobre o impacto da TARV na macrocitose, realizado em Maringá, no estado do Paraná, a comparação entre dois grupos que faziam uso de TARV demonstrou uma prevalência de macrocitose em pacientes que faziam uso de TARV com AZT onde indivíduos em uso de TARV com AZT apresentaram valores de VCM significativamente maiores do que os indivíduos em uso de TARV sem AZT e, inclusive, quando comparados àqueles infectados pelo HIV sem TARV (OLIVEIRA et al., 2011). Sabe-se que outros antirretrovirais, principalmente, a estavudina, podem, também, causar macrocitose, o que não foi diferenciado no presente estudo (GEENÉ et al., 2000).

Embora o uso de TARV, especialmente o AZT, sugira ser fator causador de macrocitose, isso não foi confirmado nesse estudo, portanto a macrocitose observada pode ter ocorrido por outras etiologias não definidas, apesar do uso de TARV.

Ao comparar-se o tempo de uso de TARV com as alterações hematológicas, não foi encontrada associação significativa.

6 CONCLUSÃO

- A maioria dos pacientes que internam com HIV/AIDS no HUIBB é do gênero masculino, com idade entre 31 e 45 anos, com primeiro grau incompleto, e profissão autônoma.
- A maioria dos pacientes recebeu o diagnóstico de soropositividade para o HIV há menos de um ano, já foi hospitalizado anteriormente, e o tempo médio da atual internação foi entre 10 a 30 dias, tendo como doença associada mais frequente a neurotoxoplasmose e como principal queixa de internação a febre.
- Os paciente utilizam a TARV há menos de 4 anos e não sabem quais medicações recebem durante a atual internação. A maioria tem em sua prescrição a Pirimetamina. Metade dos pacientes já apresentou anemia, tendo feito tratamento com complementos vitamínicos. O maior percentual nunca foi submetido à transfusão sanguínea nem foi acometido de algum tipo de sangramento. Mais de 2/3 dos pacientes obtiveram alta, evidenciando o sucesso no tratamento ao qual foram submetidos.
- As alterações hematológicas mais prevalentes foram: anemia (93,5%), eritropenia em homens (100%), leucopenia (25,5%), Linfopenia (54,8%), neutropenia (19,3%) e plaquetopenia (19,5%).
- A anemia foi a alteração hematológica mais prevalente, com destaque para o gênero masculino.
- Não foram encontradas associações significativas entre as alterações hematológicas e nenhum dos achados clínicos e antecedentes pessoais, uma vez que em todos os testes aplicados para identificar as associações apresentaram $p > 0,05$, apesar disto a tuberculose pulmonar, a febre, o uso de pirimetamina e SMT+TMP e o antecedente de transfusão sanguínea mostraram-se presentes em grande parte dos pacientes com alguma alteração hematológica.
- As alterações hematológicas são fator de grande importância para avaliação clínica e de progressão da doença nos pacientes com HIV/AIDS, uma vez que neste estudo foi

observado um número significativo de tais alterações, evidenciando que grande parte dos pacientes já interna com alguma citopenia, o que foi notado em todos os exames de admissão destes pacientes.

- A interação entre esses fatores contribuiu para evidenciar as alterações hematológicas verificadas na infecção pelo HIV. Os efeitos da doença e o regime terapêutico podem influenciar na produção das linhagens hematopoéticas, resultando em anormalidades hematológicas. Na ausência de outros processos patológicos, a função da medula óssea já se mostra anormal na infecção pelo HIV; anemia, neutropenia e trombocitopenia são comuns com a evolução da doença. Essas alterações podem ainda ser decorrentes de infecções oportunistas que podem causar supressão da medula óssea ou induzir citopenias específicas. As terapias empregadas no tratamento da infecção também causam disfunções hematológicas por induzirem mielotoxicidade significativa (EVANS; SCADDEN, 2000).

- Mais estudos desta natureza precisam ser realizados em diferentes abordagens de critérios avaliativos para que se consiga identificar as reais causas das alterações aqui descritas, com amostras significativas onde possamos relacionar as citopenias aos achados clínicos e, quem sabe, aos antecedentes pessoais e familiares desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. E. M. et al. Metabolic changes associated with antiretroviral therapy in HIV-positive patients. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 283-290, 2009.
- AOKI, F. Y. Infecções virais. In: PAGE, C. P.; CURTIS, M. J.; SUTTER, M. C.; WALKER, M. J. A.; HOFFMAN, B. B. Farmacologia integrada. São Paulo: Manole, 1999. p. 445-460.
- ARENS J; BARNES K; CROWLEY N; MAARTENS G. Treating AIDS-associated cerebral toxoplasmosis - pyrimethamine plus sulfadiazine compared with cotrimoxazole, and outcome with adjunctive glucocorticoids. **S Afr Med J.**, v. 97, n. 10, p. 956-958, oct. 2007.
- AYRES, M. et al. **Bioestat 5.0. Aplicações e estatísticas nas áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Belém: Sociedade Civil de Mamirauá, 2005.
- AYRES, M. **Elementos de bioestatística: a seiva do açazeiro**. 2. ed. Belém: Ione Sena, 2010.
- BAIN, B.J. The Hematological features of HIV infection. **British J Hematol.**, n. 99, p. 1-8, 1999.
- BASTOS, F. I.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. **Caderno de Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 65-76, 2000.
- BÉRAUD G. et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. **Am J Trop Med Hyd**, v. 80, n. 4, p. 583-7, apr. 2009.
- BERHANE, K. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in a larg cohort of HIV-infected women. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 37, n. 2, p.1245-52, 2004.
- BOURÉE P.; DUMAZEDIER D.; MAGDELEINE C; SOBESKY G. Cerebral toxoplasmosis and AIDS in Martinique. **Med Trop (Mars)**, v. 57, n. 3, p. 259-61, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. **Manual clínico de alimentação e nutrição na assistência a adultos infectados pelo HIV**. Brasília: MS, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Boletim Epidemiológico de DST/AIDS**. Brasília: MS, 2010a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV – 2008**. 7. ed. Brasília: MS, 2008. p. 55-78. Disponível em: <www.aids.gov.br.>. Acesso em: 20 de agosto de 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Simpósio Satélite: a epidemia da Aids no Brasil: situação e tendências**. Brasília: MS, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com Hiv/Aids** .Versão preliminar . Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com HIV e AIDS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Guia de Bolso. 8. ed. Brasília: MS, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. **Boletim epidemiológico AIDS e DST**. Brasília: MS, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV**. Brasília: MS, 2008. Disponível em: <www.aids.gov.br.>. Acesso em: 10 ago. 2013.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C.L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Rev Soc Bras Med Tropical**, v. 34, n. 2, p. 207-217, mar. 2000.

CÁRDENAS, G.S.; PAYÁ, S. O. Manifestaciones neuropsiquiátricas em El SIDA. **Hosp Psiquiatr Hab**, v. 31, n. 1, p. 89-93, 1990.

CHOIL, S. Y. et al. Hematological manifestations of human immunodeficiency virus infection and the effect of highly active anti-retroviral therapy on cytopenia. **The Korean Journal of Hematology**, v. 46, n. 4, Dec. 2011.

CLASTER, S. Biology of anemia, differential diagnosis, and treatment options in human immunodeficiency virus infection. **JInfect Dis.**, v. 185 Suppl 2:S105-9, 2002.

COFFIN, J. M. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetics variation, pathogenesis, and therapy. **Science**, v.270, p. 1811-489, 1995

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Robbins. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

COYLE, T. E. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **Med Clin North Am**, v. 81, p. 449-70, 1997.

CURKENDALL, S. M. et al. Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. **HIV Med**, v. 8, n. 8, p. 483-90, 2007.

DA CUNHA et al. Resposta de fase aguda e níveis séricos de magnésio em pacientes hospitalizados. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 45, n. 2, p. 142-146, 1999.

DAMINELLI, E. N. et al. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 13, n. 8, 2009.

DE BRITO, A. M.; DE CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n.2, p. 207-217, 2000.

DENUE, B. A. et al. Relation between some haematological abnormalities, degree of immunosuppression and viral load in treatment-naïve HIV-infected patients. **Eastern Mediterranean health journal**, v.19, n. 4, p. 362-8, Apr. 2013.

DHURVE, S.A.; DHURVE, A. S.. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v. 5, n. 1, p. 33, 2013.

EVANS, R. H.; SCADDEN, D. T. Haematological aspects of HIV infection. **Baillieres Best Pract Res Clin Haematol**, v. 13, n. 2, p.215-30. 2000.

FAILACE, Renato. **Hemograma**: manual de Interpretação. Porto Alegre: Artmed, 2003.

FAUCI, A.S. The AIDS Epidemic: Considerations for the 21st Century. **N Eng J Med**, v. 341, n. 14, p. 1249-1265, 1999.

FERNANDES, A. P. M. et al. Lipodistrofia em portadores do HIV. **J. Bras. AIDS**, v. 6, n. 3, p. 97-99, mai./jun. 2005.

FERNANDES, A. P. M. et al. Lipodystrophy syndrome associated with antiretroviral therapy in HIV patients: considerations for psychosocial aspects. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 15, n. 5, p. 1041-1045, 2007.

FIELDS, B.N. et al. **Fields virology**. 2 ed. New York: Raven Press, 1990. 2v.

FIRNHABER, C. et al. Differences in the frequency of pretreatment hematological abnormalities could have important implications for the choice of antiretroviral regimen in resource-constrained settings. **International Journal of Infectious Diseases**, 14 (2010) e1088–e1092

FORTUNA, Eliane Guimarães. Vigilância da tuberculose em âmbito hospitalar: diagnóstico baciloscópico e sua relação com o desfecho do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV. 2012. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

FRAGOSO, Yára Dadálti et al. Manifestações neurológicas da AIDS: uma revisão de cinquenta casos em Santos. **Med. J.**, São Paulo, v. 116, n.3, maio/jun. 1998.

FREEDBERG, K. A. et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. **N Engl Med**, v. 344, n.11, p. 950-962, 2001.

GEENÉ D; SUDRE P, Anwar D; GOEHRING C, Saaïdia A, Hirschel B. Causes of macrocytosis in HIV-infected Patients not Treated with Zidovudine. **J Infect**, v. 40, p.160-163, 2000.

GIOVANELLA, L. et al. (org). **Políticas e Sistema de Saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Ed. FIOCRUZ, 2008.

GÓNGORA-BIACHI R; CASTRO-SANSORES C. Complicaciones sistémicas de la infección por el VIH y el sida. In: GÓNGORA-BIACHI R (edt.). VIH y Sida: un enfoque a 25 años de su emergencia. Mérida: Ediciones Del Grupo de Estudios de VIH/Sida del Sureste, 2006. p.155-169.

GROOPMAN JE. Management of hematologic complications of human immunodeficiency virus infection. **Rev Infect Dis**, v.12 p. 931, 1990.

HARDAM, J.; LIMBIRD, L. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA): terapia antiretroviral. In: RAMIREZ, V. H. **Las bases farmacológicas de la Terapéutica**. 10. ed. México: McGrawHill, 2003.

HARRIS, C. E. et al. Peripheral blood and bone marrow findings in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Pathology**, n. 22, p. 206-211, 1990.

HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K.; KAMPS, B.S. **HIV Medicine 2006**. Paris: Flyng Publicher, 2006.

JAHOOR F. et al. The acute-phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. **Am J Physiol**, 276(6 Pt 1):E1092-8, 1999.

KONGSAENGDAO S; SAMINTARAPANYA K; ORANRATNACHAI K; PRAPAKARN W; Apichartpiyakul C Randomized controlled trial of pyrimethamine plus sulfadiazine versus trimethoprim plus sulfamethoxazole for treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. **J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)**, v. 7, n. 1, p. 11-6, jan./feb., 2008.

KREUZER, K. A.; ROCKSTROH, J. K. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. **Ann Hematol**. n. 75, p. 179-187, 1997.

LEE, K. Y. et al. Acute psychosis related to use of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a multicentre, retrospective study. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, n. 11, p. 2749-2754, nov. 2012.

LEVINE, A. M. et al. Neutropenia in human immunodeficiency infection. **Arch Intern Med.**, n.166, p.405-410, 2006.

LINDOSO, J. A. L. et al. **Infectologia Ambulatorial: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: SARVIER, 2008.

MALAVAZI I. et al. Evaluation of the polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene and the levels of folate and B12 in HIV infected patients under antiretroviral therapy. **Rev Soc Bras Med Trop**, 37, p.469-475, 2004.

MALTA, M. et al. Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde. Pública**, v. 21, n. 5, p. 1424-1432, set./out. 2005.

MEIRA, D. M. Avaliação clínica e da medula óssea em crianças com alterações no hemograma decorrentes da infecção pelo HIV. 2003. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

MEYNARD, J. L. et al. Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV. **AIDS**, 11, p. 995-998, 1997.

MONTEIRO, J. P. et al. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 2, p. 175-180, 2000.

MONTESSORI, V. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. **CMAJ**, 170, p. 229-238, 2004.

MORRISON-GRIFFITHS, S. et al. Haemolytic anaemia associated with indinavir. **Postgrad Med J**, v. 75, n. 883, p. 313-315, 1999.

MOYLE G. et al. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. **Clin Ther**, v. 26, n. 1, p. 92-97, 2004.

NOCE, C. W. **O efeito da terapia antirretroviral na prevalência das manifestações bucais associadas à infecção pelo HIV/AIDS**. 2006. 136 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense.

NUNN, G.S. et al. AIDS treatment in Brazil: Impacts and Challenges. **National Institutes of Health**, v. 28, n. 4, p. 1103-1113, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>>. Acesso em: 18 out. 2013.

OKIE, S. Fighting HIV – Lessons from Brazil. **N Eng J Med**. v. 354, n. 19, p. 1977-1981, 2006.

OLIVEIRA, O. C. A. et al. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p.35-39, jan./fev. 2011.

OLIVEIRA, S.; LINS, D. Lipodistrofia relacionada à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). In: BANDEIRA, F. et al. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p. 1018-22.

PERKOCHA, L. A.; RODGERS, G. M. Hematologic Aspects of Human Immunodeficiency Virus Infection: Laboratory and Clinical Considerations. **Am J Hematol**, n. 29, p. 94–105, 1988.

PHIMISTER, E. In search of a better nHIV vaccines – The heat is on. **N Eng J Med**, v. 348, n.7, p. 643-44, fev. 2003.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 4. ed. Rio de Janeiro: REVINTER, 2001.

RAMIREZ, V.H. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA): Terapia Antirretroviral. Centro Nacional de Información de Medicamentos: Costa Rica, 2003. Disponível em : <<http://sibdi.ucr.ac.cr>>. Acesso em: 22 ago 2013.

RICHMAN D. D. et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med**, v. 317, p.192-197, 1987.

ROBERTS, J.D.; BENBENEK, K.; KUNNEL, T.A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. **Nature**, v. 242, p. 1171-1173, 1988.

RODRIGUES JÚNIOR, A. L.; CASTILHO, E. A. A epidemia da AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço-temporal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 4, p. 312-317, jul. 2004.

ROMANELLI, F.; EMPEY, K.; POMEROY C. Macrocytosis as an indicator of medication zidovudine adherence in patients with HIV infection. **AIDS Patient Care STDS**, v. 16, n. 9, p. 405-411, 2002.

SALOMÉ, M. A. P. **Alterações Hematológicas e Distúrbios do Metabolismo do Ferro em Pacientes Infectados pelo HIV**. 2002. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

SCHELD, W. M. Introdução ao HIV e desordens associadas. In: Goldman, L.: Ausiello, D. Cecil. **Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

SEPKOWITZ, K. A. AIDS The first 20 years. **N Engl J Med**. v. 344, n. 23, jun. 2001.

SILVA, E. B.; GROTTTO, H.Z.; VILELA, M.M. Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores. **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, n. 77, p. 503-511, 2001.

SILVA, E. B.; SILVA, M. T. N.; VILELA, M. M. S. Evolução de parâmetros hematológicos em um grupo de crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo HIV 1. **J. Pediatr**, v. 75, n. 6, p. 442-448, 1999.

SIMMONDS, P. et al. Analysis of sequence diversity in hypervariable regions of glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1. **J.Virol**, v. 64, p. 1329-87, 1990.

SIMPSON, D.M.; TAGLIATI, M. Manifestações neurológicas da infecção pelo HIV. **Ann Inter Med**, n. 121, p. 769-85, 1994.

SPADA C. ; TREINTINGER A. ; HOSHIKAWA-FUJIMURA AY. HIV influence on hemopoiesis at the initial stage of infections. **Eur J Haematol**, n. 58, p.1-5, 1998.

SPIVAK, J. L.; BENDER, B. S.; QUINN, T. C. Hematologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Med.**, n. 77, p. 224-228, 1984.

STEBBING, J.; GAZZARD, B.; DOUEK, D.C. Where Does HIV Live? **N Eng J Med**. v. 350, n. 18, apr. 2004.

THOMAS, J.; DOHERTY, S. M. HIV infection – a risk for osteoporosis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 3, n. 133, p. 281-91, jul. 2003.

TIUSSI, R. M. et al. Kaposi's Sarcoma: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – Vitória – Espírito Santo – Brasil. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 2, Apr. 2012

TROMBETTA, Luis et al . Alteraciones hematológicas en pacientes com criptococosis asociada al sida. **Acta bioquím. clín. latinoam.**, La Plata, v. 42, n. 4, dic. 2008 . Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572008000400007&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 24 ago. 2013

UNITED NATIONS PROGRAME ON HIV/AIDS, WORLD HEALTH ORGANIZATION (UNAIDS/WHO). **2008 UNAIDS annual report: 2008: towards universal access.** Disponível em: <www.unaids.org>. Acesso em: 23 ago 2013.

VALENTE, A. M. M. et al. Alterações metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 49, n. 6, p. 871-881, dez, 2005.

VAN IPEREN, C. E. et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. **British Journal of Surgery**, n. 85, p. 41-45, 1998.

VARSKY, C. Infección VHI: en la era HAART, los CD4 hacen la diferencia. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 34, n. 3, p. 117-119, Nov 2004.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto, Edt. **Veronesi: tratado de infectologia** 4. ed. rev. e atual. São Paulo : Atheneu, 2009.

VOLBERDING, P. A.; LEVINE, A. M.; DIETERICH, D.; MILDVAN, D.; MITSUYASU, R.; SAAG, M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidencebased management strategies. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 10, p.1454-63, 2004.

WARD, C. G.; BULLEN, J. J.; ROGERS, H. J. Iron and infection: new developments and their implications. **Journal of Trauma**, n. 41, p. 356-364, 1996.

ZON, LI, Arkin C, Groopman JE. Manifestações hematológicas do vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Br J Haematol**, n. 66, p. 251-256, 1987.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
TÍTULO: ANEMIA E CITOPENIAS EM PACIENTES HIV/AIDS INTERNADOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA REGIÃO NORTE

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a) de uma pesquisa. Por favor, leia as instruções abaixo e esclareça suas dúvidas para decidir se deseja ou não participar da mesma. Caso aceite assine, ao final, este documento. Caso recuse, você não será penalizado.

O objetivo da pesquisa é identificar as principais alterações hematológicas nos pacientes portadores do HIV/AIDS internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, na cidade de Belém do Pará, no período de outubro de 2012 a janeiro de 2013, e será realizada através da avaliação dos exames de sangue (hemogramas) existentes nos prontuários e aplicação de formulário para coleta de dados relativos ao paciente. Ela se justifica pelo fato de que grande parte dos pacientes portadores de HIV/AIDS apresenta alguma alteração hematológicas, como a anemia, podendo esta alteração estar associada a uma piora clínica do paciente.

Os riscos desta pesquisa aos participantes são mínimos, uma vez que serão analisados somente os resultados de hemogramas já existentes nos prontuários dos pacientes, não sendo portanto necessária nova coleta de sangue específica para o estudo. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Este estudo será de grande importância para gerar novos conhecimentos sobre as principais alterações hematológicas nos pacientes portadores de HIV/AIDS internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, podendo contribuir para o melhor tipo de tratamento a ser instituído, assim como medidas para a prevenção e controle das alterações hematológicas encontradas.

Os resultados deste estudo serão utilizados como trabalho científico do Hospital Universitário João de Barros Barreto e como dissertação de mestrado de uma aluna de pós-graduação da UFPA.

Em acordo com os procedimentos éticos previstos na Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996 (Conselho Nacional de Saúde), para pesquisas com seres humanos, nos responsabilizamos por manter seus dados em total sigilo. Logo, você não será identificado(a) em nenhum momento antes, durante e após a pesquisa, bem como garantiremos todos e quaisquer esclarecimentos que se façam necessários à sua participação. Ainda, você é livre para recusar-se ou retirar-se da pesquisa, a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo na assistência hospitalar recebida.

Em qualquer momento do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a mestrande Andréa Cecília Coelho Lira, Enfermeira, que pode ser encontrada no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no turno da manhã, na clínica de doenças infecciosas e parasitárias (DIP) Fone: (91) 32016664 ou no endereço residencial: Av. Serzedelo Correa, 999, aptº 901 Fone: (91) 32256189. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua dos Mundurucus, 4487, FONE: (91)32016754.

Fica comprometido pelo pesquisador que as respostas obtidas serão usadas apenas para fins científicos e divulgadas através de trabalhos em eventos acadêmico-científicos, sem qualquer identificação de sua pessoa.

Uma cópia deste TCLE será arquivada sob os cuidados da pesquisadora responsável pelo desenvolvimento da pesquisa e outra cópia será fornecida a você.

Eu discuti com Andréa Cecília Coelho Lira sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

_____ Belém, ____/____/____
Assinatura do sujeito/representante responsável

_____ Belém, ____/____/____
Andréa Cecília Coelho Lira (Entrevistador)

Av. Serzedelo Correa, 999, Aptº 901

Batista Campos Belém (Pará)

Fones: (91) 32256189/ 99975314/88427001

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

_____ Belém, ____/____/____
ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome: Andréa Cecília Coelho Lira

End: Av. Serzedelo Correa, 999, Aptº 901 (Batista Campos)

Fone: (91) 32256189/99975314/88427001

Coren-Pa: 95545

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**TÍTULO: ANEMIA E CITOPENIAS EM PACIENTES HIV/AIDS INTERNADOS
EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE****I. IDENTIFICAÇÃO:**

1. Iniciais do Nome: _____

2. Gênero: () Masc () Fem

3. Faixa etária: () 18 a 30 () 31 a 45 () 46 a 59 () acima de 60

4. Anos completos: _____

5. Escolaridade:

- () Nenhum () Alfabetizado () 1º Grau incompleto () 1º Grau completo
() 2º Grau incompleto () 2º Grau completo () Curso superior incompleto
() Curso superior completo

6. Profissão: _____

7. Estado Civil: () solteiro () casado () separado () viúvo () vive com o(a) parceiro(a)

II. ANTECEDENTES PESSOAIS

8. Há quanto tempo você é portador (a) do vírus HIV? _____

9. Sabe que medicações você está recebendo diariamente?

() Sim () Não. Caso afirmativo, quais são? _____

10. Você faz uso da Terapia Antiretroviral (TARV)? () sim () não

11. Há quanto tempo utiliza a TARV? _____

12. Você faz uso do AZT (Zidovudina)? () sim () não

Caso afirmativo, há quanto tempo você utiliza o AZT ?

() ____ anos () ____ meses () ____ semanas

13. Você já fez algum tratamento para anemia? () sim () não

14. Caso já tenha tratado anemia antes, qual foi o tratamento realizado?

15. Outras pessoas na sua família (pais, irmãos ou filhos) têm ou já tiveram anemia?

() Sim () Não

16. Você já foi hospitalizado (a) antes? () sim () não

17. Você já foi submetido (a) à transfusão sanguínea? () sim () não

18. Caso já tenha sido submetido (a) à transfusão sanguínea, quanto tempo faz? _____

19. Já tomou algum complemento de ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂ alguma vez?

() sim () não Especifique qual (is): _____

III. SITUAÇÃO ATUAL

20. Qual o principal motivo da sua internação atual? _____

21. Quais são as suas queixas principais?

() febre () dor de cabeça () fraqueza () falta de ar () diarreia () visão turva

() outras _____

22. Você apresenta (ou já apresentou) algum tipo de sangramento?

() sim () não Caso sim, em que parte do corpo? _____

23. Outras pessoas na sua família (pais, irmãos ou filhos) têm ou já tiveram algum tipo de sangramento? () Sim () Não