



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre infecção pelo HIV e anemia – revisão de literatura

Cleber Luís Maia da Silva

Salvador (Bahia), 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre infecção pelo HIV e anemia – revisão de literatura

Cleber Luís Maia da Silva

Professor-orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE, SIBI – UFBA**

S586 Silva, Cleber Luís Maia da
Associação entre infecção pelo HIV e anemia – revisão de
literatura / Cleber Luís Maia da Silva. – Salvador, 2012.
23f.

Orientador: Prof. Murilo Pedreira Neves Júnior

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade
Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Medicina. 2. AIDS. 3. Anemia. 4. HIV. I. Silva, Cleber Luís
Maia da. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.98

Monografia: Associação entre infecção pelo HIV e anemia – revisão de literatura. **Cleber Luís Maia da Silva**

Professor-orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

COMISSÃO REVISORA

MEMBROS TITULARES

- Maria da Glória Bonfim Arruda (Presidente), Professora da FMB-UFBA;
- Marco Aurélio Salvino de Araújo, Professor da FMB-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do registro final do conceito (apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

*"É muito melhor arriscar coisas grandiosas
Alcançar triunfos e glórias,
Mesmo expondo-se a derrota,
Do que formar fila com os pobres de espírito
Que nem gozam muito, nem sofrem muito,
Porque vivem nessa penumbra cinzenta
Que não conhece derrota... nem vitória"*

Theodore Roosevelt (1858-1919)

AGRADECIMENTOS

- Agradeço aos meus queridos professores Murilo Neves, Glória Bonfim, e Maria Ermecília por me estimular como profissional e pessoa.
- Agradeço também a grande amiga Lílian Marta do Amparo Sobrinho pelo onipresente companheirismo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	1
ABREVIACÕES	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. METODOLOGIA	4
IV. INTRODUÇÃO	5
IV.1 HIV – vírus da imunodeficiência humana	5
IV.2 AIDS - síndrome da imunodeficiência humana	7
IV.3 Aspectos clínicos da AIDS	8
IV.4 Complicações da AIDS	10
IV.5 Anemia	12
IV.6 Anemia carencial	13
IV.7 Anemia megaloblástica	13
IV.8 Anemia aplásica adquirida	14
V. CONCLUSÃO	18
VI. SUMMARY	20
VII. REFERÊNCIAS	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. Mecanismo de mielossupressão induzida pelo HIV-1	17
--	----

ABREVIACÕES

HIV	Vírus da imunodeficiência humana / (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida / (<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>)
DNA	cido desoxirribonucleico / (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
RNA	cido ribonucleico / (<i>Ribonucleic acid</i>)
CD4	Grupamento de diferenciação 4 / (<i>Cluster of differentiation 4</i>)
CD8	Grupamento de diferenciação 8 / (<i>Cluster of differentiation 8</i>)
CXCR4	C-X-C receptor quemoquina tipo 4 / (<i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>)
CCR5	C-C receptor quemoquina tipo 5 / (<i>C- C chemokine receptor type 5</i>)
EUA	Estados Unidos da América
ELISA	<i>Enzyme linked immuno-sorbent assay</i>
SIV	Vírus da imunodeficiência smia / (<i>Simian immunodeficiency virus</i>)
CMV	Citomegalovírus
SNC	Sistema nervoso central
IL-1 β	Interleucina 1 beta
TNF - α	Fator de necrose tumoral alfa / (<i>Tumor necrosis factor alfa</i>)
IL-6	Interleucina 1 beta
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta / (<i>Transforming growth factor beta</i>)
PDS	Polineuropatia distal simétrica
IMC	ndice de massa corporal
VCM	Volume corpuscular médio
HCM	Hemoglobina corpuscular média
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
RDW	Distribuição da largura das células vermelhas / (<i>Red cell distribution width</i>)
HPCs	Células progenitoras hematopoiéticas / (<i>Hematopoietic progenitor cells</i>)
AZT	Azidotimidina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

I. RESUMO

“ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO HIV E ANEMIA – REVISÃO DE LITERATURA”

Autor: Cleber Luís Maia da Silva

Orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior

Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia

Praça XV de novembro, s/n - Largo do Terreiro de Jesus, CEP 40025-010,
Salvador, Bahia, Brasil.

Em pacientes infectados pelo HIV, ocorrem frequentemente anormalidades hematológicas como anemia, linfopenia e neutropenia que se correlacionam com a gravidade da doença.

Essas complicações hematológicas possuem causa multifatorial, tais como o efeito supressivo do HIV sobre os progenitores hematológicos, processos autoimunes, infiltração da medula óssea, deficiências nutricionais e efeitos tóxicos de medicamentos. A anemia está presente em 30% dos pacientes HIV positivos assintomáticos, e em 80% dos pacientes com AIDS (na qual a anemia apresenta-se severa e progressiva).

O autor do presente trabalho desenvolveu uma revisão bibliográfica sobre a relação entre paciente HIV positivo e anemia.

Palavras chaves: anemia, HIV, medula óssea, mielossupressão, AIDS, terapia antirretroviral.

II. OBJETIVOS

Anormalidades hematológicas são comumente encontradas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua prevalência estimada entre 63% a 95%. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a associação entre anemia (que é a principal alteração hematológica que se desenvolve em pacientes HIV soropositivos) e qualquer estágio da infecção pelo HIV.

III. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura visando buscar e analisar o conhecimento publicado referente a determinado tema, de maneira aprofunda. Foi realizada a busca em três bases de dados que estão entre as mais importantes fontes de publicações da área da saúde: SciELO (Scientific Electronic Library Online) LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed, com publicações nacionais e internacionais.

Determinou-se a busca no espaço de tempo de 1983 até 2012 considerando que em 1983, o HIV (vírus da imunodeficiência humana) foi isolado. Como critério de inclusão da amostra, realizou-se a busca nas bases antes citadas com as tags: *HIV*, *AIDS*, “*Acquired Immunodeficiency Syndrome*”; *anemia*; “*aplastic anemia*”; *myelosuppression*; “*anemia aplásica*”; “*Hematological abnormalities*”; “*HIV infection*”; “*bone marrow suppression*”; “*antiretroviral therapy*”; “*treatment of HIV*”.

IV. INTRODUÇÃO

IV.1 – HIV: VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) é um retrovírus do gênero lentivírus que através da enzima DNA-polimerase RNA dependente é capaz de copiar seu genoma de RNA para uma dupla fita de DNA, integrando-se ao genoma da célula hospedeira^{1,2}.

O HIV apresenta-se com uma estrutura envelopada com diâmetro de aproximadamente 10 nm. O ciclo de vida viral inicia-se com a ligação da proteína de superfície gp 120 com a molécula receptora CD4 (e/ou as moléculas co-receptoras CXCR4 e CCR5) da célula alvo para posteriormente haver a fusão mediada pela glicoproteína gp41 do vírus com as moléculas da célula. Em torno de 6 h após a entrada na célula, o RNA viral é convertido, pelas enzimas transcriptase reversa e ribonuclease H, em DNA viral no citoplasma da célula. O DNA viral permanecerá na célula enquanto ela estiver viva e se integrará ao genoma do hospedeiro de forma aleatória^{3,4}.

O conhecimento do ciclo viral permitiu o desenvolvimento de drogas antirretrovirais que atuam como⁴:

a) Inibidores de transcriptase reversa, com consequente impedimento da formação do DNA viral a partir do RNA viral.

b) Inibidores de protease, que atuam impedindo a maturação da partícula viral ao inibir o processamento das proteínas estruturais *pol* (responsável pelas enzimas protease, transcriptase reversa e integrase) e *gag* (responsável pela matriz proteica, capsídeo viral e proteínas nucleares).

A replicação viral é um processo contínuo e dinâmico que ocorre principalmente nos órgãos linfáticos, na região peri folicular dos centros germinativos. A meia-vida para partícula viral no plasma é de

aproximadamente 6 h; nos linfócitos CD4 ativos (que produzem mais de 93% das partículas virais) é de um dia; nos macrófagos (que produzem até 7% das partículas virais) é de 14 dias. Nas células T de memória (que produzem menos que 1% das partículas virais) é de 145 dias, e esse tempo configura um grande problema aos pacientes com AIDS, que devem se submeter a terapêutica ininterrupta visando diminuir o pool de células infectadas a níveis menores que a fase inicial do tratamento⁵.

A fase aguda da infecção se caracteriza pela carga viral em torno de $10^5 - 10^7$ cópias/ ml que num período de 8 a 10 semanas decaem em 100 vezes devido ao desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos (CD8+). Segue-se um período constante de carga viral na qual os níveis plasmáticos das partículas virais correlacionam-se com a progressão da AIDS⁴.

A classificação do HIV ocorre em 2 tipos⁶: HIV-1 e HIV-2 (que é mais encontrado na região oeste da África e possui menor infecto patogenicidade que o tipo 1). O HIV-1 é subdividido em grupo O (*outlier*), grupo M (*major*) e recentemente em grupo N (*new*). O HIV-1 grupo O é encontrado na África e esporadicamente nos EUA e Europa⁴. Por outro lado, o HIV-1 grupo M possui subtipos de ao J (no Brasil encontrou-se os subtipos B, C, D e F) e é o grande responsável pela maior parte da pandemia.

A importância clínica dos subtipos do HIV ainda não é muito clara. Porém há uma grande importância para o teste padrão de triagem, pois os testes de ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*), baseados apenas nas proteínas do HIV-1 do grupo M, possuem menor sensibilidade para o HIV-1 grupo O e para o HIV-2⁴.

IV.2 – AIDS: SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Atualmente acredita-se que o HIV é originário dos primatas, visto que o SIVmac (vírus da imunodeficiência dos símios) isolado do macaco Rhesus (*Macaca mulatta*), o SIVsm do macaco mangabey (*Cercocebus atys*) e o SIVcpz (*Pan troglodytes troglodytes*) do chimpanzé são relacionados intimamente com o HIV e podem ter evoluídos de um mesmo ancestral comum⁴.

Possivelmente os vírus dos primatas infectaram o homem com o SIVsm evoluindo para o HIV-2 e o SIVcpz evoluindo para o HIV-1. O meio pelo qual o homem foi contaminado pode ter sido através de mordidas, escoriações que ocorreram no contato macaco/homem, sendo que não é descartada a hipótese de contaminação por xenotransplantes (rim, fígado, coração) que ocorreram nas décadas de 60 e 70 dos primatas para o homem (principalmente o chimpanzé).

No verão de 1981 os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos relataram o aparecimento inexplicável de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e de sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos previamente saudáveis⁷. Posteriormente, essas doenças também foram diagnosticadas em usuários de drogas injetáveis, receptores de transfusões sanguíneas e hemofílicos. Em 1983, o vírus da imunodeficiência humana foi isolado, e a partir de 1985 desenvolveu-se a metodologia do teste sorológico de ELISA (que possui alta sensibilidade, porém baixa especificidade para o HIV) para a triagem do HIV-1 em pacientes suspeitos, e o teste de *Western blot* para confirmação da infecção viral caso o resultado do teste ELISA seja positivo.

IV.3 - ASPECTOS CLÍNICOS DA AIDS

A infecção pelo HIV se caracteriza principalmente pela depleção seletiva dos linfócitos CD4+, células cuja diminuição conduz a um quadro de infecções oportunistas no paciente. A história clínica da infecção pelo HIV pode ser dividida em estágios^{4,7}:

1) Transmissão viral – estágio que pode ocorrer via contato sexual; transmissão perinatal (vertical); transmissão de sangue e hemoderivados; via injeção endovenosa de drogas ilícitas; via procedimentos hospitalares (transplantes, diálise, inseminação artificial, equipamentos contaminados); transmissão ocupacional pelo manejo e contato com material contaminado.

2) Síndrome retroviral aguda – estágio na qual ocorre a queda transitória de células CD4+ periféricas (2-4 semanas após exposição) cujas manifestações mais frequentes e que podem ser comparadas a um quadro de mononucleose infecciosa aguda são: febre, cefaleia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, diarreia. Os exames laboratoriais podem indicar linfopenia, sendo que a soroconversão ocorre entre 3 a 12 semanas após a transmissão, porém a detecção de altos títulos de DNA viral ou antígeno viral p24 em pacientes com teste negativo para anticorpos contra o HIV-1 pode estabelecer um diagnóstico prévio de infecção aguda por HIV-1.

3) Período de latência clínica – nesse período a maioria dos pacientes já não apresentam sinais aos exames clínicos. A contagem de CD4+ se torna uma medida do nível de imunodeficiência, e o nível de RNA viral auxilia no prognóstico da rapidez da deterioração da imunidade.

4) Período de doença clinicamente sintomática ou AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) – é o intervalo caracterizado por infecções oportunistas que ocorrem quando a contagem de células CD4+ é muito baixo. Valores de CD4+ < 200 células /mm³ definem um quadro de AIDS, estando presente ou não as infecções oportunistas. Dentre as doenças

oportunistas, que surgem devido à imunodeficiência pelo HIV, algumas são consideradas definidoras de AIDS, dentre as quais destacam-se: a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*; toxoplasmose do sistema nervoso central; tuberculose pulmonar atípica ou disseminada; meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus (CMV); sarcoma de Kaposi; linfomas não-Hodgkin. O HIV também pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou devidas a processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias.

A média temporal da sequência de eventos desde a soroconversão até o desenvolvimento da AIDS é de 10 anos na ausência de tratamento contra o HIV⁴.

IV.4 - COMPLICAÇÕES DA AIDS

Além das infecções oportunistas, o HIV também causa manifestações cutâneo-mucosas²¹ sendo mais frequentes as dermatoses fúngicas como candidíase oral; as pápulas, placas e ulcerações disseminadas em pele e mucosas pela histoplasmose; e as celulites, ulcerações, pápulas, abscessos e púrpura palpável da criptococose. Ocorre também as lesões cutâneo-mucosas virais como as vesículas agrupadas pelo vírus da herpes simples; leucoplasia pilosa oral correlacionadas à presença do vírus Epstein Barr; e as lesões em vesículas pelo vírus herpes zoster^{4,7,8,21}.

As manifestações neurológicas^{4,9} pelo HIV podem ser encontradas nas diversas fases da doença, sendo relacionadas direta ou indiretamente com a infecção viral. Dentre as complicações diretas encontramos:

a) Complexo de demência associado ao HIV – é uma demência subcortical resultante de danos ao sistema nervoso central (SNC) pela infecção viral dos macrófagos do SNC, das células da micróglia e das células gigantes multinucleares. Ocorre também danos ao SNC decorrente da liberação de citocinas como IL-1 β , TNF- α IL-6 e TGF- β . A queda da função cognitiva é o aspecto mais importante dessa encefalopatia.

b) Polineuropatia Distal Simétrica (PDS) – é uma neuropatia mais comumente encontrada em indivíduos que possuem baixa contagem de CD4+, e ocorre devido à liberação de citocinas como consequência à infecção pelo HIV. Os pacientes apresentam um quadro de parestesia nos pés, hipersensibilidade ao caminhar, perda de sensibilidade térmica e dolorosa nas extremidades distais dos membros superiores e inferiores.

Existem também as complicações indiretas:

c) Neurotoxoplasmose – é a principal causa de lesão focal em pacientes com HIV cuja contagem de CD4+ seja inferior a 200 células/mm³, a incidência varia de 20 a 30%, e portanto é sempre advogado o tratamento empírico para a neurotoxoplasmose. No exame de tomografia computadorizada são visualizados lesões hipodensas, com efeito de massa e captação anelar de contraste envolvendo principalmente os gânglios da base.

d) Meningite criptocócica – constitui a infecção fúngica mais comum do SNC que acomete em torno de 10% dos pacientes HIV positivos⁴. Compromete fundamentalmente o espaço subaracnoideo e manifesta-se principalmente com cefaleia, febre, mal-estar geral e vômitos.

Com relação às alterações hematológicas¹⁰ provocadas pelo HIV, a anemia diagnosticada em cerca de 63% a 95% dos pacientes HIV positivos, aparece como a mais prevalente alteração. Esses indivíduos apresentaram número de leucócitos, concentração de hemoglobina e IMC (índice de massa corporal) menores em relação aos HIV soronegativos, sendo que esses distúrbios são decorrência do maior comprometimento hematológico e metabólico desses pacientes, o que os tornam-se mais suscetíveis as infecções oportunistas características da AIDS, à progressão da doença e ao alto risco de morte.

IV.5 - ANEMIA

Em pacientes infectados pelo HIV, ocorrem frequentemente anormalidades hematológicas como anemia, linfopenia e neutropenia que se correlacionam com a gravidade da doença¹³.

Essas complicações hematológicas possuem causa multifatorial, tais como o efeito supressivo do HIV sobre os progenitores hematológicos, processos autoimunes, infiltração da medula óssea, deficiências nutricionais e efeitos tóxicos de medicamentos.

A anemia caracteriza-se pela diminuição do nível de hemoglobina sanguínea, ou pela diminuição do número de hemácias^{11, 12}. Morfológicamente, as hemácias podem apresentar variação no seu tamanho (anisocitose), na sua forma (poiquilocitose), bem como pode haver variação nos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM, RDW). Fisiopatologicamente, as anemias podem ser oriundas de hemólise (na qual ocorre destruição das hemácias e a porcentagem de reticulócitos no sangue periférico se torna maior que 3%), por perda hemorrágica aguda ou por defeito de produção (insuficiência da medula óssea).

A anemia está presente em 30% dos pacientes HIV positivos assintomáticos, e em 80% dos pacientes com AIDS (na qual a anemia apresenta-se severa e progressiva)^{11, 12, 13, 14}. Com exceção dos pacientes em tratamento com o antirretroviral azidotimidina (que apresentam anemia com hemácias macrocíticas), anemia nos pacientes soropositivos tem características hematológicas de anemia das doenças crônicas, na qual há a presença de hemácias normocíticas, normocrômicas e contagem de reticulócitos normal ou diminuída^{15, 16}.

IV.6 - ANEMIA CARENCIAL

As anemias carenciais representam um grupo de alterações no qual, apesar de não apresentar doença específica, há carência de elementos essenciais para produção de hemácias (ferro, folato ou Vitamina B12¹⁷). A hipótese mais provável para a redução dos níveis de hemoglobina na anemia carencial em pacientes HIV soropositivo é a redução dos níveis séricos de vitamina B12 induzida pelo HIV que conduz a alteração na capacidade de ligação de cobalamina. Visto que a vitamina B12 um é micronutriente essencial para a produção das cadeias de hemoglobina¹⁸, a síntese da mesma fica prejudicada. A diminuição dos níveis de vitamina B12 deve-se pela deficiência na alimentação, infecções severas associadas a tumores no trato gastrointestinal, ou diarreia por período maior que 30 dias que pode acarretar má absorção desse micronutriente^{13,17}.

IV.7 - ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

A anemia macrocítica que resulta da inibição da síntese de DNA na produção de glóbulos vermelhos frequentemente devido à deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico é definida como anemia megaloblástica. As células mais afetadas são as que possuem a renovação mais rápida como as células precursoras da medula óssea, e as células da mucosa do trato gastrointestinal^{17, 18, 19}.

A principal causa da deficiência do folato é o alcoolismo, pois o alcoolismo está em associação com a desnutrição e uma dieta pobre em ácido fólico, ademais o álcool dificulta a absorção e recirculação do folato no ciclo entero-hepático. A deficiência de vitamina B12 tem como principal causa a anemia perniciosa, na qual há o ataque das células do corpo e do fundo gástrico por parte de auto anticorpos prejudicando a produção de ácido gástrico, da pepsina e do fator intrínseco que auxilia na

absorção da vitamina pelo epitélio intestinal^{17, 20}. Quando não causada pela deficiência de vitaminas (seja ingestão ou absorção), a anemia megaloblástica também pode ser causada por drogas que interferem diretamente na síntese de DNA, como alguns agentes quimioterápicos ou antibióticos, tais como: a 5-fluorouracil (antagonista das pirimidinas usada no tratamento contra câncer); azatioprina, 6-mercaptopurina (antagonista das purinas usados como e imunossupressor e antineoplásico, respectivamente); azidotimidina, aciclovir (drogas usadas no tratamento de infecções virais do HIV e herpes zoster, respectivamente); o uso prolongado de sulfametoxazol/trimetopim (sulfonamidas usadas para tratamento de infecções bacterianas).

Glóbulos vermelhos grandes, imaturos e disfuncionais (megaloblastos) na medula óssea e também neutrófilos hiper segmentados no sangue periférico são as características microscópicas dessa anemia.

IV.8 - ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA

A anemia aplásica não é uma doença muito comum, e caracteriza-se por ser uma pancitopenia na qual ocorre a substituição da medula óssea por lipídios. Porém, devido ao fato da anemia aplásica ser um das mais dramáticas complicações de um tratamento alopático, com graves consequências para o paciente acometido dessa doença, ela se tornou uma patologia de grande interesse no estudo dos riscos de novos fármacos pelos laboratórios e pelas agências reguladoras^{22, 23, 24,25}.

A anemia aplásica foi descrita por Paul Ehrlich²² em 1888 (ao autopsiar um cadáver de uma grávida) e difere de outras patologias que envolvem a desordem do sistema imune e hematopoético como agranulocitose, mielodisplasia e da anemia de Fanconi.

É observado que grande parte dos pacientes com anemia aplásica, a hipocelularidade da medula óssea resulta de uma mediação imunológica, sendo o curso dessa doença possui distintas evoluções: após a exposição a um antígeno estimulante (oriundo de infecção viral ou exposição a agentes químicos como benzeno ou drogas) o sistema imune do paciente reconhece o corpo estranho e começa a destruir as células progenitoras hematopoiéticas (HPCs). Eventualmente um pequeno número de HPCs conseguem sobreviver e manter a função da medula óssea por um curto espaço de tempo, a partir do qual surgem os sintomas da doença como: fadiga, palidez cutâneo-mucosa, fraqueza, hemorragia das gengivas e da pele (petéquias e equimoses). O paciente posteriormente poderá cursar com melhora do quadro devido à recuperação das HPCs pelo processo de auto-renovação; ou poderá cursar com piora após algum tempo devido a nova falha das HPCs, conduzindo a um quadro de pancitopenia com elevado risco de hemorragias e infecções que poderão conduzi-lo a óbito²².

Vários fatores estão envolvidos na mielossupressão decorrente da infecção pelo HIV (*Figura I*). Os mecanismos mais plausíveis envolvem²⁷:

a) A ação direta do HIV sobre as células progenitoras hematopoiéticas que em baixo nível expressam na sua superfície moléculas de CD4+, CXCR4 e CCR5 que atuam como receptores e co-receptores durante a fusão do vírus com a célula do hospedeiro. A consequência dessa infecção é a morte celular e o desenvolvimento de um reservatório latente do HIV, pois as HPCs são células com capacidade de renovação que com a infecção latente expandiriam seus reservatórios dos vírus, por outro lado, as HPCs estimuladas à diferenciação podem ter os vírus invasores reativados com consequente morte celular e liberação de novos vírions. O estabelecimento da infecção direta do HIV sobre as células hematopoiéticas

tem sido desenvolvidas sob cautela devido à dificuldade em manter a cultura dessas células livres de contaminação por outros tipos celulares.

b) O HIV também pode interagir com as células do estroma da medula óssea ao infectar os macrófagos tornando-os incapazes de sustentar as funções normais das HPCs. As outras células do estroma como os eosinófilos e os fibroblastos não possuem estudos conclusivos a respeito da permeabilidade ao HIV devido ao fato das culturas dessas células geralmente estarem contaminadas com macrófagos. Os megacariócitos expressam em sua superfície as moléculas de CD4, CCR5, CXCR4 o que os tornam suscetíveis a infecção pelo HIV e como consequência os pacientes apresentam trombocitopenia como alteração hematológica.

c) O efeito tóxico das proteínas do HIV sobre as HPCs impactam diretamente na proliferação e diferenciação normal das células progenitoras hematopoiéticas, resultando numa modificação sanguínea das populações das células oriundas das HPCs.

d) O HIV pode estimular modificações no microambiente de citocinas que alterariam as funções das HPCs, visto que as células da medula óssea funcionam sob uma rede de estímulos inibitórios ou excitatórios. Perturbações nesse complexo microambiente gerariam diminuição na capacidade das HPCs em responder aos sinais regulatórios do organismo.

A literatura é bastante escassa nos relatos de anemia aplásica associada à infecção pelo HIV²⁸. O tratamento aos pacientes nos casos relatados consistiu na manutenção da terapia antirretroviral. É descrito na literatura²⁹ um caso na qual um paciente de 34 anos de idade (em boas condições clínicas antes do desenvolvimento de anemia aplásica) que sob terapia de imunossupressão (porém com baixas chances de cura) foi

submetido a transplante de medula óssea com evolução bem sucedida e remissão da aplasia de medula.

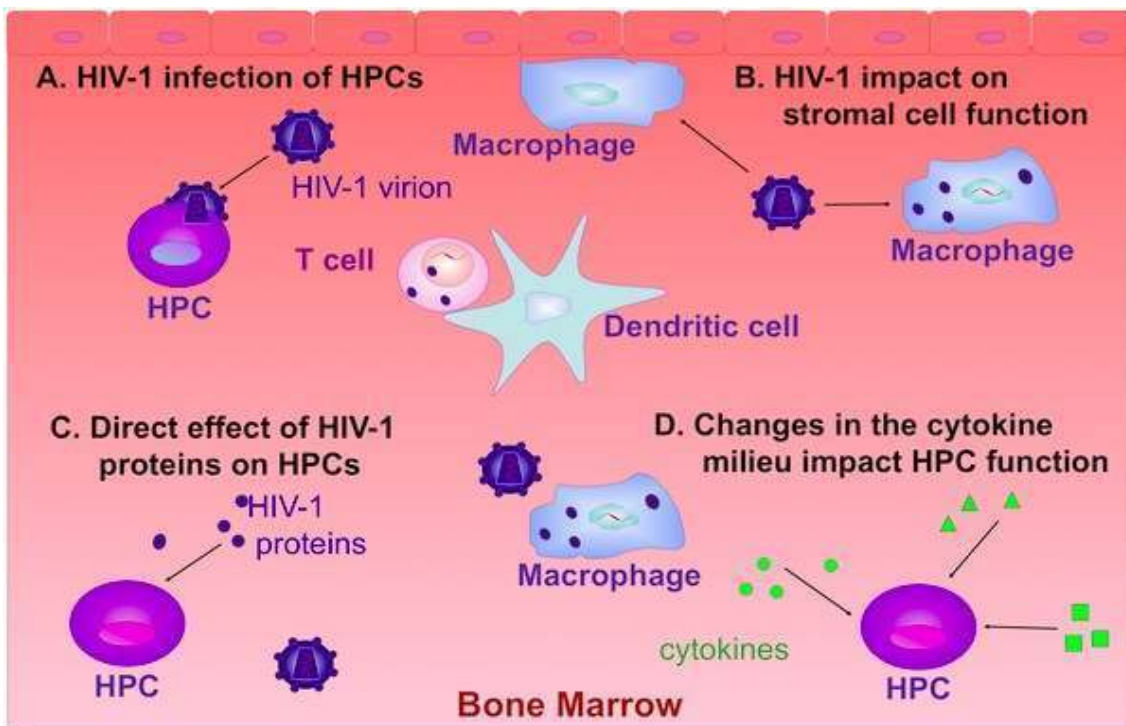


Figura I. Mecanismo de mielossupressão induzida pelo HIV-1.

Fonte: Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathog.* 2008;4(12):e1000215.

V. CONCLUSÃO

O HIV pode através de diversos fatores ocasionar anemia em pacientes soropositivos^{30, 31, 32, 33}. Dentre os mecanismos, destacam-se:

a) A diminuição da produção de eritrócitos secundária ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias estimuladas pelo HIV que podem conduzir a um quadro de diminuição de massa corpórea pela deficiência de nutrientes como ferro, folato, vitamina A e B12 acentuando sobremaneira o risco de desenvolvimento de anemia²⁵.

b) As infecções oportunistas devidas as repercussões da AIDS no sistema imune que podem conduzir a um quadro de diminuição da eritropoiese como observado nos estudos nas quais os pacientes HIV positivo com quadro de candidíase oral, meningite criptocócica e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* possuíam riscos mais elevados de desenvolvimento de anemia;

c) Os efeitos colaterais das drogas antirretrovirais usadas no tratamento de pacientes HIV positivos, tal como a azidotimidina - AZT que foi a primeira droga aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration - órgão governamental americano que faz o controle dos alimentos e medicamentos) para o tratamento da infecção do HIV e atua como inibidor da transcriptase reversa ao se incorporar às cadeias do DNA viral, porém em ensaios clínicos *in vivo* e *in vitro*²⁴ o AZT demonstrou possuir efeitos mielossupressivos .

d) A ação direta do HIV sobre as células progenitoras hematopoiéticas que em baixo nível expressam na sua superfície moléculas de receptoras (CD4+, CXCR4 e CCR5) que auxiliam a fusão do vírus com a célula do hospedeiro.

Os distúrbios hematopoéticos secundários à infecção pelo HIV agravam substancialmente o quadro clínico dos pacientes e os conduzem a prognósticos mais complicados²⁶.

VI. SUMMARY

In HIV-infected patients, hematologic abnormalities that correlate with disease severity often occur such as anemia, lymphopenia, and neutropenia.

These hematologic diseases have many causes, such as HIV suppressive effect on hematological progenitors autoimmune disorders, bone marrow infiltration, nutritional deficiency, and toxic effects of drugs. Anemia is present in 30% of asymptomatic HIV-positive patients, and in 80% of patients with AIDS (in which anemia presents severe and progressively).

The author of this monograph developed a review of literature about the relationship between anemia and HIV positive patient.

Keywords: anemia; HIV; bone marrow; myelosuppression, AIDS, antiretroviral therapy.

VII. REFERÊNCIAS

- [1]. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*. 1996;348(9019):31-5.
- [2]. Coffin JM. Structure and classification of retroviruses. In: Levy JA, editor. *The Retroviridae*. v. 1. New York: Plenum Press; 1992. p.19-50.
- [3]. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA Integration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7):a006890.
- [4]. Veronesi R, Focaccia R, Lomar AV. *Retrovíroses humanas: HIV/AIDS*. São Paulo: Atheneu;1999.
- [5]. Ho DD. Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. *Science*.1998;19(280):1866-7.
- [6]. Myers G. Tenth anniversary perspectives on AIDS. HIV: between past and future. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10(11):1317-24.
- [7]. Fauci, AS, Lane HC. Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison Medicina Interna*. 17.ed. Rio de Janeiro:McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008. p.1137-1204.
- [8]. Gomides MDA, Berbert ALCV, Mantese SAO, Rocha A, Ferreira MS, Borges AS. Dermatoses em pacientes com AIDS: estudo de 55 casos Uberlândia, MG, Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(1):36-41.
- [9]. Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 242-7
- [10]. Daminelli EN, Tritinger A, Spada C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(1):10-5.

[11]. Lorenzi, T. F. Manual de hematologia- Propedêutica e Clínica. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. 641p.

[12]. Bernard, J, Levy JP, et al. Hematologia. 9.ed Rio de Janeiro: Medsi, 2000. 368 p.

[13]. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence based management strategies. Clin Infect Dis. 2004;38(10):1454-63.

[14]. Berhane K, Karim R, Cohen MH, Masri-Lavine L, Young M, Anastos K, et al. Impact of active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in HIV infected women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37:1245-52.

[15]. Oliveira OCA, Oliveira RA, Souza LR. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(1):35-9.

[16]. Redd AD, Avalos A, Phiri K, Essex M. Effects of HIV type 1 infection on hematopoiesis in Botswana. AIDS Res Hum Retroviruses 2007 Aug;23(8):996-1003.

[17]. Ruiz O, Diaz D, Castillo O, Reyes R, Marangoni M, Ronceros G. Anemia carencial y SIDA. An Fac Med. 2003;64(4):233-8.

[18]. Burkes RL, Cohen H, Krailo M, Sinow RM, Carmel R. Low serum cobalamin levels occur frequently in the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. Eur J Haematol. 1987;38(2):141-7.

[19]. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. Am J Clin Nutr. 2007;;85(2):333-45.

[20]. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, Solange CG. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J Bras Patol Med Lab.* 2005; 41(5): 323-334.

[21]. Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1996;132(5):545-8.

[22]. Epstein FH. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336:1365-72.

[23]. Young NS. Anemia aplásica, mielodisplasia e síndromes afins de insuficiência da medula óssea. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison Medicina Interna.* 17.ed. Rio de Janeiro:McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008. p.663-71.

[24]. Hamerschlak N, Maluf E, Pasquini R, Eluf-Neto J, Moreira FR, Cavalcanti AB, et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: The LATIN Study. *São Paulo Med. J* 2005;123(3):101-4.

[25]. Masaisa F, Gahutu JB, Mukiibi J, Delanghe J, Philippé J. Anemia in Human Immunodeficiency Virus–Infected and Uninfected Women in Rwanda. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2011;84(3):456–60.

[26]. Spivak JL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1984;77(2):224-8.

[27]. Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathog.* 2008;4(12):e1000215.

[28]. Shah I, Murthy AK. Aplastic anemia in an HIV infected child. *Indian J Pediatr* 2005;72(4):359-61.

[29]. Wolf T, Rickerts V, Staszewski S, Kriener S, Wassmann B, Bug G, Bickel M, Gute P, Brodt HR, Martin H. First case of successful

allogeneic stem cell transplantation in an HIV-patient who acquired severe aplastic anemia. *Haematologica* 2007;92(4):e56-8.

[30]. Morad AB, Steuber CP, Mahoney DH, Hurwitz RL. Hypoplastic anemia in an infant with human immuno-deficiency virus (HIV) infection. *Am J Hematol* 1993;42(2): 236.

[31]. Claster S. Biology of anemia, differential diagnosis, and treatment options in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2002;185 (Suppl 2):S105-9.

[32]. Tripathi AK, Misra R, Kalra P, Gupta N, Ahmad R. Bone marrow abnormalities in HIV disease. *J Assoc Physicians India* 2005;53:705-10.

[33]. C Costello. Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) disease. *J Clin Pathol* 1988;41(7): 711–15.