ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS HIV

CAROLINA DA COSTA JANOTTA

Artigo apresentado para obter a certificação do curso de pós-graduação *Lato-Sensu* da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

2015

RESUMO:

Alterações hematológicas estão entre as principais comorbidades da infecção pelo HIV e podem comprometer drasticamente o curso da doença, visto que a infecção pelo HIV pode apresentar uma ampla gama de anormalidades hematológicas, como o efeito supressivo do próprio HIV, hematopoese ineficaz, doenças infiltrativas da medula óssea e anemia que é uma anormalidade hematológica comumente encontrada. Para a pesquisa foram analisados 50 hemogramas de paciente soro positivos confirmados pelo método de Western Blot. As alterações hematológicas foram determinadas pelo aparelho de automação Sysmex XT-1800i. Os resultados obtidos evidenciam um número relevante de pacientes com diferentes alterações hematológicas significativas, incluindo anemia, leucopenia e plaquetopenia que podem trazer complicações ao quadro patológico e dificultar seu tratamento, o hemograma é um dos meios principais de triagem e classificação, tornando-se importante para o sucesso da terapia em pacientes portadores do vírus HIV. O presente trabalho tem por finalidade avaliar as alterações de parâmetros hematológicos mais incidentes em um grupo de pacientes portadores do vírus HIV e que eventualmente fizeram análise de hemograma.

Palavras chave: HIV/AIDS, anemia, plaquetopenia.

Abstract

Hematologic changes are among the most common comorbidities of HIV infection and can dramatically affect the course of the disease, since HIV infection can present a wide range of hematologic abnormalities, such as the suppressive effect of HIV itself, ineffective hematopoesis, infiltrative diseases of the bone marrow and anemia which is a hematological abnormality commonly found. For the research were analyzed 50 blood counts of patients positive sera were confirmed by Western Blot method. The hematologic changes were determined by the tool automation Sysmex XT-1800i. The results obtained show that a considerable number of patients with various hematological alterations significant, including anemia, leukopenia and thrombocytopenia that may bring complications to pathological framework and hinder treatment, being the hemogram a primary means of screening and classification, making it important to the success of therapy in HIV patients. The present study aims to evaluate the changes in hematological parameters more incidents in a group of patients with the HIV virus and that possibly made analysis of hemogram.

Key words: HIV/AIDS, anemia, thrombocytopenia.

INTRODUÇÃO:

A hematopoese é responsável pela produção e manutenção das células sanguíneas circulantes no organismo e também responde a processo de adaptação fisiológica e fisiopatológica (LEWIS, 2006). Para isto necessita de fatores como: eritropoietina, trombopoetina, hormônios, citosinas, nutrientes, vitamina B12, ácido fólico, ferro, folato, que são elementos essenciais para seu bom funcionamento (AMBROSI, 2004; BAIN, 2006).

Alterações hematológicas estão entre as principais comorbidades da infecção pelo HIV e podem comprometer drasticamente o curso da doença. Anemia e leucopenia são geralmente causadas por inadequada produção devido à supressão medular pelo HIV, que produz citosinas e altera a microestrutura medular. Plaquetopenia é causada por destruição imuno- mediada das plaquetas em associação à inadequada produção destas (DAMINIELI, 2009). O aumento da destruição também ocorre devido à hemólise prematura no baço, presença de autoanticorpos, síndrome hemofagocítica, púrpura trombocitopênica trombótica ou medicamentos. A produção ineficaz também é um problema nesses pacientes devido tanto a carências nutricionais crônicas como déficits absortivos de diferentes causas. A anemia é uma anormalidade hematológica comumente encontrada em pacientes infectados pelo vírus (OLIVEIRA, 2011).

Estima-se que para a manutenção do pool de células hematopoiéticas a medula óssea (MO) deva produzir aproximadamente um trilhão de células ao dia, esta produção é mantida por um pequeno número de células tronco (stem cells) (ZAGO, 2005; VERRASTRO, 2004; ALVES, 2011).

Os processos envolvidos na gênese dos diversos tipos de células do sangue à partir das células tronco- hematopoiéticas, são coletivamente chamados de hematopoese (HOFFBRAND, 2007). As células-tronco possuem uma característica fundamental, a divisão celular assimétrica, ou seja, ao se dividirem dão origem a uma nova célula-tronco (autorregeneração) e a uma célula precursora comprometida com uma linhagem especifica (AMBROSI, 2004).

Essas secularidades são constituídas a partir da produção de duas grandes linhagens especificas: Mieloide e Linfoide (ZAGO, 2005; AMBROSI, 2004).

Essa pesquisa tem como objetivo evidenciar quais são as alterações hematológicas mais incidentes observadas em exame de hemograma em um grupo de pacientes portadores do vírus HIV que aleatoriamente fizeram esse exame.

REVISÃO DE LITERATURA

Linhagem Mieloide: Eritropoese

As hemácias originam-se na medula óssea pela proliferação e maturação dos eritroblastos, fenômeno chamado de eritropoese (BAIN, 2006).

Na medula óssea a eritropoese normalmente se faz pela diferenciação da stem cell em célula da linhagem eritrocitária, o proeritroblasto que pela ação de fatores maturativos se diferencia nas seguintes células: eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático e reticulócito, que é liberado na corrente sanguínea periférica, após perder seu retículo passa a ter o nome de eritrócito, hemácia ou glóbulo vermelho (VERRASTRO, 2005; ZAGO, 2005).

As funções primordiais dos glóbulos vermelhos são as de transportar oxigênio dos pulmões aos tecidos, mantendo a perfusão tissular adequada e transportar CO^2 dos tecidos para os pulmões, a hemoglobina que constitui 95% das proteínas das hemácias é a responsável por estas funções (HOFFBRAND, 2007; SILVA, 2011).

Linhagem Mieloide: Granulopoese

As células granulocíticas são todas aquelas que possuem granulações ou grânulos no citoplasma, estas permanecem na medula óssea até atingirem o amadurecimento completo ou podem ser liberadas mediante algumas patologias, na MO passam por algumas fases maturativas: mieloblasto, promielócito, mielócito, metamielócito, bastonete, segmentado podendo se diferenciar em neutrófilo, eosinófilo e basófilo (VERRASTRO, 2005; BAIN, 2006).

Os neutrófilos tem papel crucial na defesa do organismo fagocitando e digerindo microrganismos (ZAGO, 2005).

Os eosinófilos tem função importante na mediação de processos inflamatórios associados a alergias, a defesa contra parasitas metazoários e helmínticos, em certos distúrbios cutâneos alérgicos e neoplásicos (HOFFBRAND, 2007).

Os basófilos atuam na resposta imunitária em situações relacionadas com problemas alérgicos (ZAGO, 2005; VERRASTRO, 2005).

Megacariopoese

Embora pequenas, as plaquetas são responsáveis por elaborados processos bioquímicos envolvidos na hemostasia, trombose e coagulação. São formadas na medula óssea a partir da fragmentação do citoplasma do seu precursor o megacariócito que corresponde a seguinte fase proliferativa: megacarioblasto, promegacariócito, megacariócito basófilo e plaquetas (HOFFBRAND, 2007; VERRASTRO, 2005; ZAGO, 2005).

Linhagem Linfoide

Todos os linfócitos derivam de percussores hematopoiéticos (stem cells), da medula óssea, mas sua formação ocorre nos tecidos linfoides primários e migram para os tecidos linfoides secundários, passando pelas fases maturativas: linfoblasto, pró- linfócito e linfócito, este com capacidade de diferenciação em linfócitos B, T e NK (HOFFBRAND, 2007; DAMINIELI, 2009).

Os linfócitos T possuem função de produzir anticorpos, participando da resposta imunitária celular, linfócitos B exercem função de reconhecimento de antígenos e produção de anticorpos contra os identificados, NK (Natural Killer) atacam e destroem células com defeito (VERRASTRO, 2005; BAIN, 2006).

CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS, GENÉTICAS E BIOLÓGICAS DO HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo o HIV um dos mais importantes da família de lentivírus dos retrovírus linfotrópicos de células T humanas que causam a AIDS, infectando e matando os linfócitos T (CD4) auxiliares que resulta em perda da imunidade mediada por células e em uma alta probabilidade de o hospedeiro desenvolver infecções oportunistas (LEVINSON, 2008; FINAZZO, 2012).

O HIV consiste em uma partícula infecciosa com duas fitas de RNA idênticas envolvido em um núcleo de proteínas virais cercadas por uma dupla camada de fosfolipídios originário da membrana da célula hospedeira, incluindo proteínas virais da membrana. O genoma de RNA do HIV tem aproximadamente 9,2 Kb e seu arranjo básico da sequência de ácidos nucleicos é característico dos retrovírus. A regulação da expressão genética viral, a integração viral no genoma do hospedeiro e a replicação viral ocorrem em repetições terminais longas (LTRs) em cada extremidade do genoma. O HIV possui genes retrovirais típicos onde as sequências *gag* codificam as proteínas estruturais do núcleo, as sequências *env* codificam as glicoproteínas gp120 e gp 41 do envelope que são necessárias para que aconteça a infecção nas células e também as sequências *pol* que codificam as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease viral, sendo que além desses genes retrovirais, o HIV possui outros seis genes reguladores *tat, vif, vpr ,nef e vpu,* respectivos produtos que regulam a produção viral de diversas maneiras (ABBAS et al,. 2008).

A proteína *vif* está associada a infectividade viral e ao controle da produção de partículas virais infecciosas, a *vpr* contribui com o transporte do DNA pró-viral para o núcleo da célula infectada e a *nef* para a diminuição dos níveis celulares de CD4, MHC classe I e MHC classe II. As proteínas *tat* e *rev* estão envolvidas com a regulação da expressão gênica e a proteína *vpu* diminui a expressão de CD4, MHC classe II e colabora com a liberação de novos vírions (FERREIRA et al,. 2010).

Ciclo de vida viral

O HIV penetra no organismo por meio do sangue, sêmem e outros líquidos corporais de um individuo por contato sexual, perfuração de pele ou infecção transplacentária. Segundo Spolidório e Duque (2013) a infecção ocorre pela ligação da gp120 do envelope viral à CD4 e correceptores para quimiocinas CCR5 e CXCR4 da superfície da célula do hospedeiro que induz a liberação de gp41 onde medeia a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula do hospedeiro e acontece à transferência do material genético e enzimas do vírus para dentro da célula infectada e o vírus faz uso da maquinaria genética do hospedeiro bem como suas enzimas para a produção de novos vírus. A transcriptase reversa faz uma cópia do genoma RNA viral em um DNA de fita dupla que interage com o DNA do hospedeiro (SPOLIDORIO E DUQUE, 2013).

Os mesmos autores complementam dizendo que a enzima *tat* (tirosina aminotransferase) é necessária para expressão do gene do HIV e a enzima *rev* controla o suprimento de RNA viral ao citoplasma. Após a produção dos transcritos de RNA viral começa a síntese de partículas virais maduras e os genes virais são expressos como proteínas *env*, *gag* e *pol* que codificam componentes estruturais do vírus que são necessárias para a montagem das partículas virais (FERREIRA et al.,2010: FINAZZO, 2012).

As proteínas *env* migram e se inserem na membrana plasmática e as poliproteínas *gag* e *gag pol* também se movem para a membrana celular onde começam a montagem do vírion direcionada pela *gag* e as enzimas virais, RNA genômico e compostos celulares se associam ao nucleocapsídeo imaturo e ao longo do tempo esse complexo brota através da membrana plasmática produzindo um vírion imaturo. O processamento das proteínas virais pela protease leva à formação das partículas virais e maduras (FEREIRA et al., 2010).

O aumento da infecção é acompanhado de uma supressão da MO, derivada de alguns fatores como: ação direta do HIV sobre as células progenitoras hematopoiéticas que em baixo nível expressam na sua superfície moléculas de CD4+, CXCR4 e CCR5, estas atuam como receptores e co- receptores durante a fusão do vírus com a célula do hospedeiro, 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 células progenitoras, pode estimular modificações no microambiente de citosinas que alterariam funções celulares visto que as células da medula óssea funcionam sob uma rede de estímulos e uma deturbação geraria uma diminuição da capacidade de resposta destas células (JUNIOR et. al., 2012).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa quantitativa e longitudinal, o estudo do tipo de série de casos foi realizado em um laboratório situado na cidade de Capivari, estado de São Paulo, Brasil. A amostra foi composta por 50 indivíduos de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: indivíduos com sorologia positiva para HIV, que realizaram hemograma, de ambos os sexos e sem faixa etária pré- estabelecida.

As referências analíticas utilizadas foram estabelecidas seguindo as utilizadas no laboratório onde ocorreram as coletas: eritrócitos 3,9 a 5,3 milhões/ mm3, Hemoglobina de 12,0 a 15,5 g/dl, hematócrito de 34,9 a 44,5 %, VCM 81,6 a 98,3 fl, HCM 26,0 a 34,0 pg, CHCM 31,0 a 36,0 %, RDW de 11,5 a 14,5 %, leucócitos de 3500 a 10500/ mm3, segmentados de 1700 a 8000/mm3, eosinófilos de 50 a 500/mm3, basófilos de 0 a 100/mm3, linfócitos de 900 a 2900/ mm3, Monócitos de 300 a 900/mm3.

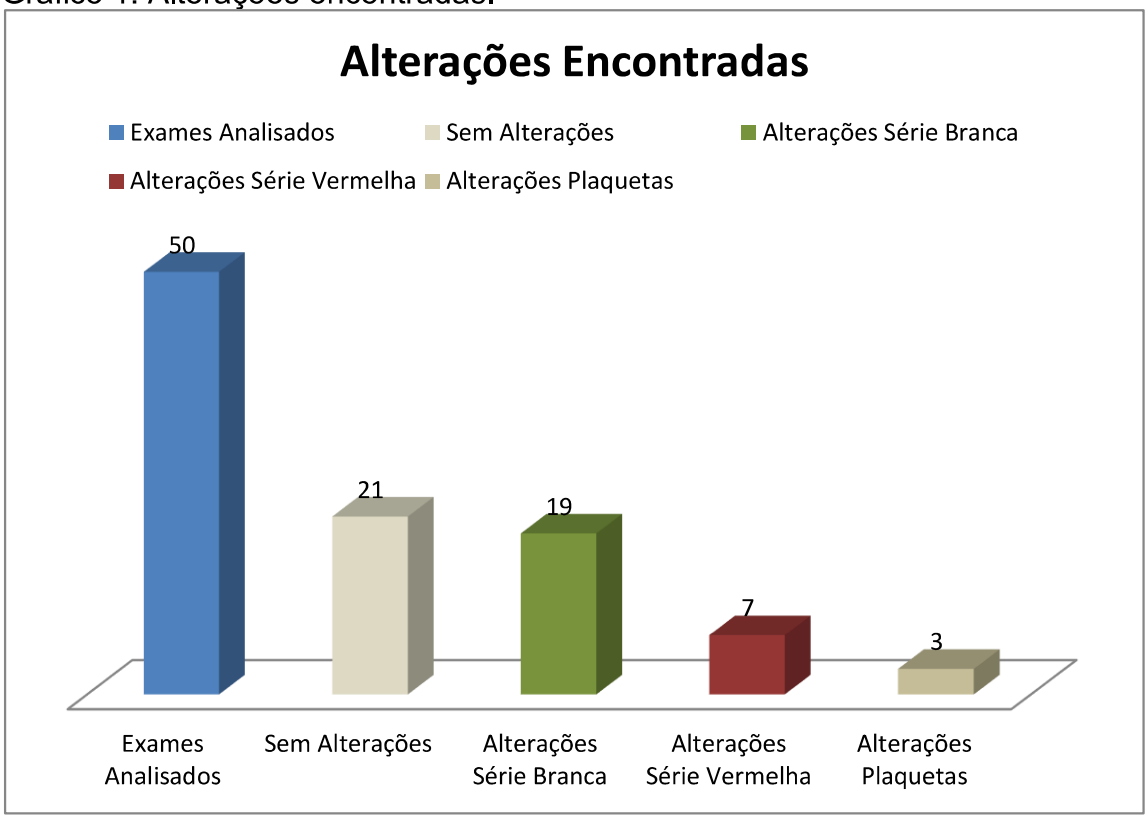
Os levantamentos de dados tiveram início no último dia útil dos meses subsequentes de janeiro a maio de 2014, totalizando um montante de 50 hemogramas.

As amostras foram colhidas em dois tubos um contendo anticoagulante EDTA, encaminhadas ao setor de hematologia onde foram analisados no aparelho de automação Sysmex XT-1800i e outra amostra sem adição de anticoagulante, apenas contendo o gel separador para o setor de sorologia que após a confirmação positiva para HIV foram encaminhadas para um Laboratório de apoio para verificação e certificação dos resultados através do método Western Blot.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos na pesquisa 50 indivíduos, destes 21 (42%) não apresentaram alterações em qualquer linhagem celular e 29 (68%) evidenciaram um grande número de alterações hematológicas: anemia que se caracterizou principalmente como macrocítica. Alterações em glóbulos brancos: monocitose, linfocitose, neutropenia, leucopenia, linfopenia e alterações plaquetárias: plaquetopenia. As alterações ocorreram tanto pelo efeito patológico da infecção, como pela destruição imune e deficiência de produção devido à supressão da medula óssea Como podemos observar no gráfico 1.

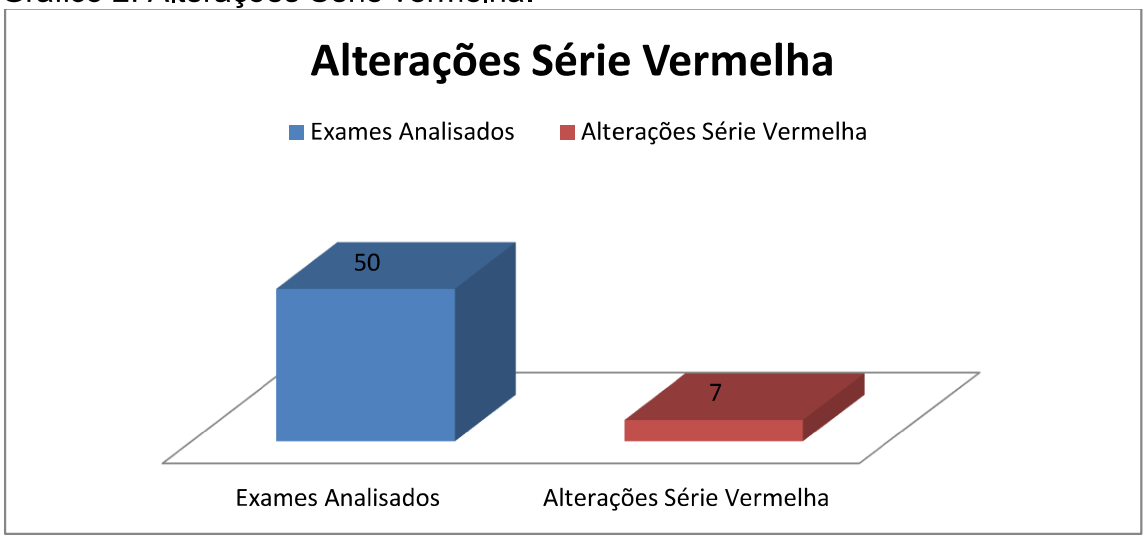
Gráfico 1: Alterações encontradas.



Existem duas hipóteses para os exames que se apresentaram inalterados, uma delas se dá pela fase de latência viral, pacientes nesta fase não apresentam grandes replicações virais o que não possibilita o surgimento das alterações (MEDEIROS, 2007), podem também ter sido diagnosticados e iniciado o tratamento antirretroviral há poucos meses diminuindo a carga viral e estabilizando estes exames, é importante ressaltar que o uso contínuo dos antirretrovirais por mais de

um ano gera uma supressão medular assim como problemas hepáticos que tem por resultado o surgimento de citopênias (OLIVEIRA.et. al 2011) isto explica o numero de exames sem alterações evidenciados no gráfico 1.

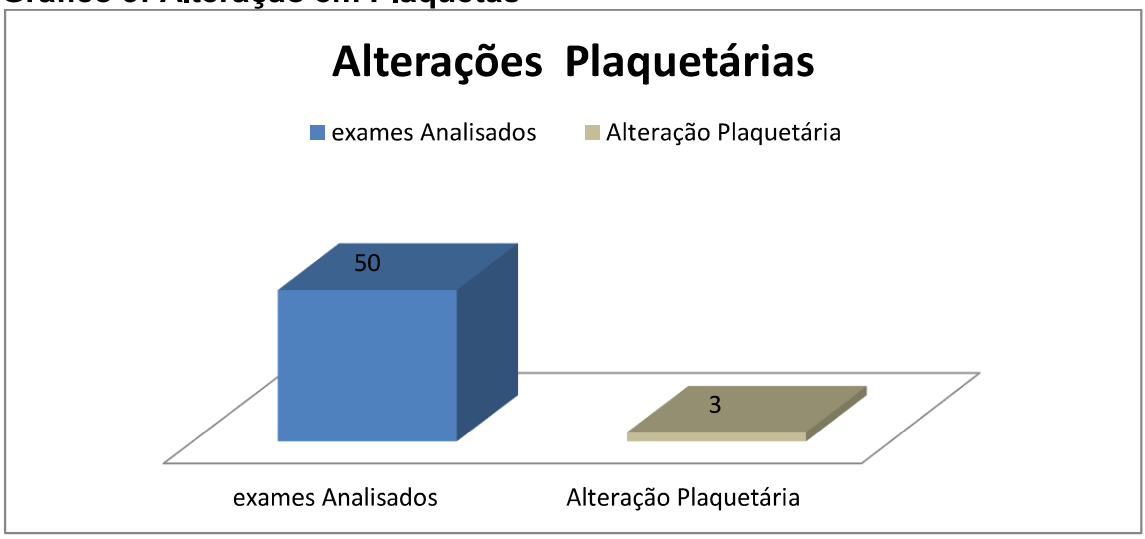
Gráfico 2: Alterações Série vermelha.



Os níveis de dosagem de hemoglobina apresentados no gráfico 2 se encontram em valores abaixo da normalidade, sendo inferior a 12 g/dl em 7 dos pacientes (14%), com VCM superior a 100 fl, gerando uma anemia macrocítica.

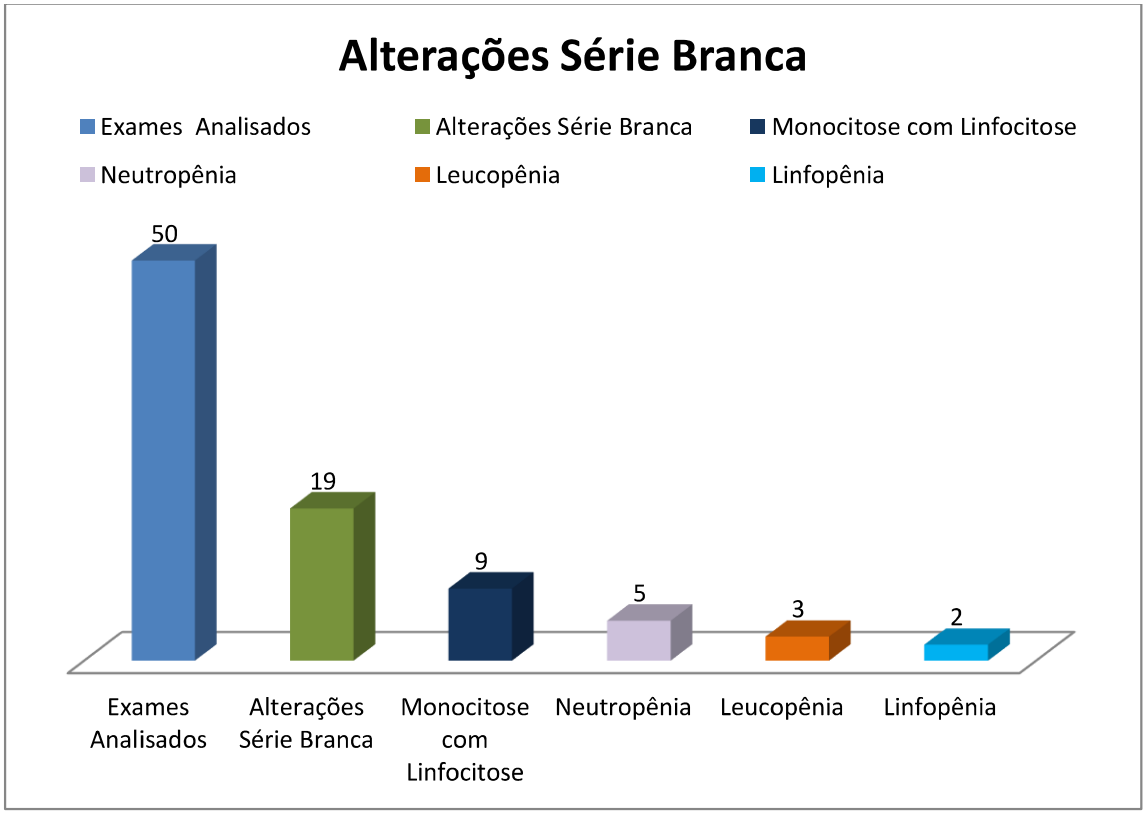
A anemia megaloblástica é outra variante e se apresenta normocrômica e macrocítica em decorrência da deficiência ou alteração no metabolismo da vitamina B12 e/ou acido fólico. Segundo Alves et al, (2011) que realizou um estudo em um grupo de homens e mulheres infectados pelo HIV, onde ocorreu uma prevalência de anemia em 18% dos pacientes HIV dos pacientes com progressão para AIDS. Diferente de Silva et al, (2011) que relatou em seu estudo a presença de anemia macrocítica, hipocrômica em crianças portadoras do HIV.

Gráfico 3: Alteração em Plaquetas



No gráfico 3 está evidenciado plaquetopenia em 3 pacientes (6%) com valores abaixo de 150.000/mm³. Conforme dito por Daminieli, (2009), na infecção instalada, ainda na fase assintomática, a manifestação hematológica mais comum é a plaquetopenia, causada geralmente por destruição imunológica, aliada a supressão da medula óssea, um achado bastante comum em pacientes com HIV. Ocorre em pacientes assintomáticos e pode ser o primeiro sinal de infecção pelo HIV, pois leva ao surgimento de petéquias e equimoses. Em geral, é leve a moderada. Segundo Bazzino et al,(2012) foi relatado que até 15% de portadores do HIV desenvolvem trombocitopenia.

Gráfico 4: Alterações da série branca.



Dos sujeitos pesquisados 9 (18%) apresentaram monocitose com valores acima de 1.000/mm³ e linfocitose com valores acima de 3.000/mm³, 5 (10%) apresentaram neutropenia com valores abaixo de 1.500/mm³, 3 (6%) leucopenia apresentando valor inferior a 5.000/mm³ e 2 (4%) apresentaram linfopenia com valor inferior a 800/mm³.

Como a capacidade do vírus HIV de infectar e destruir as células é muito grande, de maneira geral, o que caracteriza o hemograma dos pacientes com HIV são as citopenias, que podem ser isoladas ou combinadas, resultando em anemia, leucopenia com neutropenia e linfopenia, além da trombocitopenia. Além disso, as citopenias podem ser decorrentes de disfunção medular, que pode ser hiper, normo ou hipocelular. A hipercelularidade medular pode ser representada pela predominância de células plasmáticas e linfócitos, enquanto a hipocelularidade pode vir acompanhada de fibrose. A granulocitopoiese com características displásicas responde, pelo menos em parte, pelas citopenias (JUNIOR , et.al, 2012).

A linfopenia ocorre pela infecção viral, com diminuição dos linfócitos CD4+, em seguida se observa uma linfocitose com aumento predominante de linfócitos CD8+ linfócitos de memória liberados pelo sistema imune para combater a infecção viral. Conforme dito por Finazzo, (2012), o curso da infecção é caracterizada por uma viremia bifásica. Em nossa pesquisa foi notada maior predominância de linfocitose diferente de Daminielli et al. (2009), onde não ocorreu diferenças significativas entre os linfócitos.

A neutropenia geralmente é pós-infecção viral. Na infecção primária pode ocorrer um quadro febril, com linfonodomegalias transitórias (semelhante a mononucleose). Este quadro pode ser acompanhado de linfopenia, pancitopenia ou ainda uma linfocitose com linfócitos atípicos. Monocitose é descrita como uma resposta imunitária do organismo frente à infecção viral (MEDEIROS, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sujeitos portadores do vírus HIV que fizeram parte da pesquisa, evidenciaram um grande número de alterações hematológicas. Isso mostra como é relevante o acompanhamento desses indivíduos, visto que essas alterações podem trazer complicações ao quadro patológico original.

Sendo assim, o hemograma se torna importante ferramenta para auxiliar o monitoramento da terapia desses sujeitos, tanto para a fase de diagnóstico da doença, já que as citopenias podem direcionar a um estudo mais profundo do paciente ainda não diagnosticado com HIV, como também pode ser utilizado no controle da evolução para SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

A pesquisa mostrou que entre os índices hematológicos que se apresentaram alterados, muitos participam da resposta imune e uma diminuição acentuada desses, por um período prolongado, pode levar ao surgimento de doenças oportunistas, em virtude da deficiência de resposta imunitária evidenciada nos resultados. Esse fato pode, além de diminuir a qualidade de vida do individuo portador do vírus HIV, também corroborar com situações que levam a óbito.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular** . 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 10 ed. Porto alegre: Artemed S.A, 2008.

SPOLIDORIO, Denise M; DUQUE, Cristiane. **Microbiologia e Imunologia geral e Odontológica**. 2 ed. São Paulo: Artes Medicas,2013.

HOFFBRAND. A. V; MOSS.P.H; PETTIT. J. E, **Fundamentos em Hematologia**. São Paulo, Editora Artemed, 2007.

AMBROSI. F. C; FALABELLA. F. F. **Hematologia. Vol. 6. Fundamentos de medicina**, Editora CIB, 2004.

BAIN. B. J. **Células sanguíneas um Guia Pratico**, São Paulo, 4° Edição, Editora Artemed, 2006.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A. (10° Ed), 2004.

ZAGO. Marco A; FALCÃO, Roberto P; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia: Fundamentos e prática**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

VERRASTRO, T. LORENZI .T .F, NETO. S. W. **Hematologia e Hemoterapia, fundamentos de Morfologia, fisiologia, patologia e clinica**. São Paulo, Editora: Atheneu, 2005.

OLIVEIRA, C. A1; OLIVEIRA, R. A2; SOUZA, L. R3. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência da macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2011.

FAILAC, R. **Hemograma- Manual de interpretação**. 5º ed. Porto Alegre, ed. Artemed, 2009.

VENTE,A. M. M, Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia** 2005. Disponivel em: Http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302005000600004&script=sci_arttext. Acesso em 21/04/2014.

LEITE, O. H. Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema? **Rev. Brasileira. Hematologia e Hemoterapia**. 2010;32(1):3-4. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/a02v32n1.pdf/. Acesso em: 15/02/14.

BAZZINO, F; SANCHEZ, M; ABAYIAN, M. Prevalência de trombocitopenia em crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana em centro de referencia. **Archives of Pediatrics Uruguai**. 2012. Disponivel em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S000405842012000300002&script=sci_arttext&tlng=es. Acessado em: 10/06/14.

DAMINIELI, E.N. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com ou sem inibidor de protease. **Rev. Brasileira Hematologia e Hemoterapia.** 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2010nahead/aop07010.pdf/. Acesso em: 15/02/14.

FINAZZO, C. Geração in vitro de células T efetoras e células T reguladoras mediada por células dendriticas pulsadas com vírus autólogo de pacientes infectados pelo HIV-1. **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).** São Paulo, 2012. Disponível em: http://www.teses.usp.br/disponiveis/5/5134/tde-27072012-110639/publico/ClaudiaFinazzo.pdf. Acessado em: 15/06/14.

SILVA, Elianete B.; GROTTO, Helena Z.W. and VILELA, Maria Marluce S. .Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores. **Jornal da pediatria**- vol. 77, nº6, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572001000600014. Acesso em: 05/05/2014.

FERREIRA, R. C; RIFFEL, A; SANTANA, E. G. HIV Mecanismo de replicação, alvos farmacêuticos e inibição por produtos derivados de plantas. **Quim nova**. Vol. 33 N°8 São Paulo 2010. Disponivel em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422010000800023&script=sci_arttext&tlng=es. Acessado em : 18/05/2014.

ALVES, L. A. G. B; SILVEIRA, M. F; STOFFEL, P. C; ROZENTHAL, R. M; PIENIZ, C. **Prevalência de alterações hematológicas nas mulheres atendidas pelo serviço de atendimento especializado a pacientes HIV positivas em Pelotas-RS**. Universidade Federal de Pelotas, Curso de Medicina, 2011. Disponível em: http://www2.ufpel.edu.br/cic/2011/anais/pdf/CS/CS_00137.pdf. Acessado em: 10/06/2014.

Medeiros, E. Alexandrino S, et al. "Eventos adversos relacionados à profilaxia anti-retroviral em acidentes ocupacionais." **Revista de Saúde Pública** 41.2 (2007): 294-296. Acessado em: http://www.scielo.br/scielo.php

Junior, M, P, N, Silva, C, M,S, Associação entre Infecção pelo HIV e Anemia – Revisão literária. **Revista Universidade Federal da Bahia**, Faculdade de Medicina da Bahia. 2012. Acessado em : http://www.scielo.br/scielo.php