

JENIFER DE CARVALHO SCHIAVON

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**"A ocorrência de anemia macrocítica associada ao uso
do antirretroviral Zidovudina"**

Trabalho apresentado à Academia de Ciência e
Tecnologia, como parte integrante da avaliação
para Conclusão do Curso de Pós-Graduação em
Hematologia e Banco de Sangue.

São José do Rio Preto/SP
Setembro/2017

RESUMO

A anemia é uma disfunção hematológica frequentemente encontrada em pacientes infectados pelo vírus HIV, principalmente naqueles com manifestações clínicas da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). As causas da anemia em pacientes HIV-positivos são muitas, entre elas estão os mecanismos usuais da anemia das doenças crônicas, o efeito supressivo do vírus HIV sobre os progenitores hematológicos, processos autoimunes, infiltração da medula óssea, deficiências nutricionais e efeitos tóxicos de medicamentos como a antirretroviral zidovudina, sendo este mielotóxico em dose terapêutica, causando anemia macrocítica. Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a ocorrência de anemia em pacientes HIV - positivos sob tratamento com zidovudina e possíveis medidas de tratamento. Segundo a literatura a prevalência de anemia em pacientes HIV - positivos tratados com zidovudina é alta, podendo variar entre 65% e 95% e que, geralmente, a severidade da anemia aumenta com a progressão da infecção pelo HIV. Para tratar-se a anemia em pacientes HIV- positivos deve-se avaliar as possíveis causas, podendo haver necessidade de ajustes nas doses e na escolha dos fármacos utilizados no retardo da deterioração imunológica e no tratamento das infecções. O tratamento com eritropoietina humana recombinante (rEPO), parece ser o mais específico e eficaz para a anemia induzida pela zidovudina.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV (vírus causador da Síndrome da Imunodeficiência Humana) está associada a uma ampla gama de anormalidades hematológicas, como: hematopoese alterada, citopenias imunomediadas, e coagulopatias (LEE et al., 1998).

A anemia é uma disfunção hematológica frequentemente encontrada em pacientes infectados pelo HIV, principalmente nos que apresentam manifestações clínicas da doença (POWDERLY, 1999).

A base fisiopatológica para a anemia, leucopenia e trombocitopenia é comumente multifatorial. Entre os fatores que podem causar a anemia, estão o efeito supressivo direto do HIV sobre os progenitores hematopoéticos, processos auto-imunes, a infiltração da medula óssea, a hematopoese ineficaz, deficiências nutricionais e a toxicidade medicamentosa (LEE et al., 1998).

O HIV é transmitido através de contato sexual tanto homossexual como heterossexual, administração de sangue ou hemoderivados infectados, inseminação artificial com sêmen infectado, exposição a agulhas ou seringas contendo sangue e transmissão da mãe infectada ao feto ou o lactente durante ou após o nascimento. O estágio da infecção pelo HIV em que aparecem os sintomas clínicos é denominado AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana). O HIV infecta células CD4 do sistema imunológico, causando um defeito qualitativo e quantitativo dos linfócitos T-CD4, que afeta toda a cascata do sistema imunológico. O comprometimento do sistema imunológico leva ao aparecimento de infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, criptococose disseminada, toxoplasmose cerebral, doença micobacteriana (infecções pulmonares pelo *Mycobacterium avium*), infecção crônica pelo vírus herpes simples, infecção disseminada por citomegalovírus, candidíase, linfoma não – Hodgkin e outras (BERNARD et al. 2000; CROWE; MILLS, 2004).

Com o surgimento da terapia antirretroviral, houve uma diminuição das manifestações clínicas da infecção pelo HIV. O tratamento antirretroviral atualmente é recomendado para todos os pacientes HIV- positivos sintomáticos, independente da contagem de linfócitos T-CD4, e para os assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4 inferior a 200 células/ mm³. O Ministério da Saúde recomenda que a

terapia inicial deve incluir três fármacos onde dois são inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou a um inibidor da protease. Esquemas duplos com apenas dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos são contra-indicados. A única exceção na qual a terapia dupla ainda pode ser utilizada é o caso de exposição ocupacional, ainda assim, em situações específicas (BRASIL, 2006).

A anemia pode ser classificada de acordo com as características morfológicas dos eritrócitos. De acordo com essa classificação, as anemias podem ser macrocíticas, microcíticas ou normocíticas. A anemia macrocítica caracteriza-se por eritrócitos de grande volume, ao contrário da anemia microcítica, onde há predomínio de eritrócitos de pequeno volume e hipocrômicos (ao microscópio aparecem descorados). A anemia normocítica apresenta um predomínio de eritrócitos com volume normal e normocrômicas (LORENZI et al., 1999).

Pacientes HIV- positivos apresentam uma anemia com características típicas da anemia das doenças crônicas, com hemácias normocíticas e normocrômicas, além de reticulócitos diminuídos como consequência de uma resposta medular ineficaz (LEE et al., 1998).

A anemia também pode surgir como consequência da terapia antirretroviral. O antirretroviral frequentemente associado com o surgimento da anemia é a zidovudina (AZT). Estudos demonstram que pacientes que fazem uso do anti-retroviral zidovudina (AZT) apresentam uma anemia macrocítica com contagem de reticulócitos diminuída (reticulocitopenia)(POWDERLY, 1999).

O AZT ainda é considerado o anti-retroviral de primeira escolha para compor o esquema triplo, pelo maior potencial de adesão e pela menor toxicidade (BRASIL, 2006).

Cerca de 10% de infectados pelo HIV– assintomáticos apresentam uma anemia leve. A incidência aumenta quando se trata de pacientes com linfonodomegalias e em pacientes HIV–sintomáticos (FAILACE, 2003).

A anemia tem sido demonstrada como um prognóstico da progressão da AIDS. Geralmente, quando a síndrome da imunodeficiência se encontra em estágio mais avançado, a anemia torna-se mais severa. Pesquisas demonstram que a anemia causa um impacto significativo na qualidade de vida e está associada com

um risco aumentado de mortes em pacientes HIV- positivos (BELPERIO; RHEW, 2004).

OBJETIVOS

Realizar um levantamento bibliográfico sobre a ocorrência de anemia em pacientes HIV- positivos sintomáticos que fazem uso do antirretroviral zidovudina.

Procurar na literatura científica, possíveis medidas de tratamento da anemia induzida pela zidovudina, visando melhorar a qualidade de vida de pacientes HIV - positivos.

REVISÃO DE LITERATURA

ANEMIA

1.1- Definição

A anemia é definida como uma diminuição do nível de hemoglobina sangüínea, que pode ou não ser acompanhada por uma diminuição do número de hemácias. Considera-se anemia quando a hemoglobina está abaixo do valor de referência, que varia entre 13,0 g/dl a 15,0 g/dl em indivíduos adultos (LORENZI et al., 1999; BERNARD et al., 2000).

1.2- Classificação

A anemia pode ser causada por perda de sangue, destruição excessiva de hemácias, ou produção reduzida de hemácias (LEE et al., 1998).

A anemia pode ser classificada utilizando-se o critério morfológico ou através do critério cinético. O critério morfológico não fornece informações das causas da

anemia, mas do aspecto morfológico dos eritrócitos presentes na circulação. Já o critério cinético fornece a base fisiopatológica das anemias (LORENZI, 1999).

Segundo a classificação morfológica, as anemias podem ser macrocíticas, microcíticas ou normocíticas. A anemia macrocítica é caracterizada por eritrócitos de grande volume (VCM maior que 98 fl). A anemia microcítica, é aquela onde há predomínio de eritrócitos de pequeno volume e hipocrômicos (ao microscópio aparecem descorados). A anemia normocítica apresenta um predomínio de eritrócitos com volume normal e normocrômicas (LORENZI, 1999).

O Volume corpuscular médio(VCM) corresponde a medida do volume médio dos eritrócitos, e é calculado pela divisão do hematócrito(volume da massa eritróide de uma amostra de sangue) pela contagem dos eritrócitos. Em adultos, o valor de referência do VCM varia entre 85 fl e 91 fl . Quando o VCM está acima de 98 fl é considerado macrocitose, e quando está abaixo de 82 fl considera-se como microcitose (FAILACE, 2003).

Considerando-se o critério cinético, as anemias são separadas em dois grandes grupos ou tipos de anemias, baseando-se na porcentagem de reticulócitos encontrados no sangue periférico.Quando a porcentagem de reticulócitos for superior a 3%, suspeita-se de anemia com excesso de destruição e de produção de eritrócitos, ou anemia hemolítica. Se a porcentagem de reticulócitos for menor que 2%, a anemia é considerada não- hemolítica e pode ter como causa a não produção dos precursores eritroblásticos na medula óssea, esses precursores podem ainda estar em quantidades normais e não apresentar amadurecimento normal (LORENZI, 1999)

2- HIV e AIDS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é a manifestação clínica (manifestação de sinais, sintomas e/ou resultados laboratoriais que indiquem deficiência imunológica) da infecção pelo HIV que leva, em média, oito anos para se manifestar.

A AIDS foi descrita pela primeira vez no começo da década de 80. Caracteriza-se por uma diminuição maciça de linfócitos T-CD4, acompanhada por infecções severas por patógenos oportunistas que raramente acometem pessoas saudáveis ou por formas agressivas de sarcoma de Kaposi ou por linfoma de células

B. Seu agente etiológico, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), foi isolado em 1983 (PARHAM, 2001).

O vírus HIV é transmitido através de contato sexual tanto homossexual como heterossexual, administração de sangue ou hemoderivados infectados, inseminação artificial com sêmen infectado, exposição a agulhas ou seringas contendo sangue e transmissão da mãe infectada ao feto ou o lactente durante ou após o nascimento (CROWE; MILLS, 2004).

Atualmente, dois vírus HIV são diferenciados - HIV-1 e HIV-2. Na maioria dos países, o HIV-1 é o principal causador da AIDS. O HIV-2 é menos virulento e é endêmico na África ocidental (PARHAM, 2001).

Com o surgimento de testes diagnósticos para detecção de anticorpos anti-HIV em 1985, tornou-se evidente a extensão da pandemia mundial de HIV (CROWE; MILLS, 2004).

2.1- Patogenia da infecção

Os agentes etiológicos da AIDS, HIV-1 e HIV-2, são vírus de RNA aparentados à subfamília lentivirínea dos retrovírus, assim denominada pelo lento curso da doença gerada pela infecção. Na década de 80, o HIV-1 estava presente em todo mundo, enquanto o HIV-2 se limitava à África. Atualmente, ambos os vírus assumiram uma distribuição mundial (LUKENS, 1998).

O HIV é composto por um cerne de nucleoproteína de RNA (o nucleocapsídeo) circundado por um envelope lipídico derivado da membrana celular do hospedeiro contendo proteínas do envelope codificadas viralmente. O vírion contém também uma protease e as enzimas transcriptase reversa e integrase, que são necessárias para replicação viral. Quando um retrovírus infecta uma célula, o genoma de RNA é copiado primeiramente em um DNA complementar (cDNA) pela transcriptase reversa. A integrase viral então integra o cDNA no genoma da célula do hospedeiro, formando um pró-vírus. O pró-vírus utiliza a maquinaria de transcrição e de tradução da célula hospedeira para fazer proteínas virais e genomas de RNA, que formam novos vírions infecciosos (PARHAM, 2001).

O genoma RNA do HIV é formado por nove genes flanqueados por longas repetições terminais que codificam proteínas virais com funções específicas. Três

dessas proteínas (gag, env e pol) são precursoras, clivando-se posteriormente em proteínas menores (CROWE; MILLS, 2004).

A infecção pelo HIV afeta predominantemente o sistema imunológico e o cérebro. A principal característica imunológica da infecção pelo HIV é a depleção progressiva dos linfócitos T-CD4 (auxiliares- indutores), invertendo a relação normal CD4:CD8 e causando a imunodeficiência. A depleção dos linfócitos T-CD4 é causada pela afinidade do HIV pela molécula de superfície celular CD4, que funciona como receptor para o vírus. O linfócito CD4 é necessário para o bom funcionamento do sistema imunológico, pois interage com células apresentadoras de antígenos, células B, células T citotóxicas e células natural killer (NK). Por isso, a depleção dos linfócitos T CD4 causa uma profunda imunodeficiência. Outras células que possuem a molécula CD4 são susceptíveis à infecção pelo vírus HIV, como os monócitos, macrófagos, células dendríticas foliculares e células de Langerhans (CROWE;MILLS, 2004).

Acredita-se que as células da linhagem de macrófagos constituam um importante reservatório para o HIV *“in vivo”* e possam contribuir para a patogenia da imunodeficiência através de sua função anormal. Assim, por exemplo, macrófagos infectados pelo HIV fagocitam inadequadamente microrganismos como *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii* e o complexo *Mycobacterium avium*. Embora a patogenia da infecção pelo HIV não esteja totalmente esclarecida, é provável que o processo ocorra através da disfunção coletiva tanto das células apresentadoras de antígeno como dos macrófagos, e dos linfócitos T, particularmente do subgrupo CD4 (CROWE;MILLS, 2004).

2.3- Epidemiologia da AIDS

Segundo o relatório de 2016 do Programa das Nações Unidas para a Aids – UNAIDS – e da Organização Mundial da Saúde – OMS - o número de portadores do vírus HIV vivendo no mundo era de cerca de 36,7 milhões de pessoas .Sendo que em 2016 foram cerca de 1,8 milhões de novas infecções(UNAIDS,2017- link: <http://unids.org.br/estatisticas/>).

Na África Central e ocidental e na Ásia, a AIDS distribui-se igualmente entre ambos os sexos, e acredita-se que a transmissão heterossexual seja responsável pela maioria dos casos. Os fatores associados à infecção por HIV em

heterossexuais devem-se ao grande número de parceiros sexuais, prostituição, história de doença sexualmente transmitida, como sífilis e gonorréia, e ulceração genital de qualquer causa. A presença de lesões na mucosa intestinal ou epitélio cervical aumenta a probabilidade de infecção pelo HIV (CROWE; MILLS, 2004).

.O Brasil é o país mais populoso da América Latina e também o que mais concentra casos de novas infecções por HIV na região. O país responde por 49% das novas infecções – segundo estimativas mais recentes do UNAIDS -, enquanto o México responde por 13% das novas infecções. Em 2016, havia 830.000 pessoas vivendo com HIV. Em 2016, estima-se que tenham ocorrido 48.000 [35.000 – 64.000] novas infecções pelo HIV. O dado mais recente sobre prevalência de HIV estimada para o Brasil em relatórios do UNAIDS é de 0,4% a 0,7% em pessoas de 15 a 49 anos – em 2014 (UNAIDS, 2017- link: <http://unaids.org.br/estatisticas/>).

2.4- Agentes antirretrovirais

A Zidovudina ou AZT, criada em 1987, foi o primeiro fármaco anti-retroviral específico. Os agentes antirretrovirais disponíveis atualmente são classificados em :

- Inibidores de transcriptase reversa (RTIs): são agentes antirretrovirais que exercem sua atividade através da inibição da transcriptase do vírus HIV, uma enzima que catalisa a conversão do RNA do HIV em DNA de fita dupla. A inibição da transcriptase reversa resulta na interrupção da cadeia de DNA e na redução da replicação viral. Esta classe é subdividida em RTIs análogos de nucleosídeos e RTIs não-análogos de nucleosídeos. Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos aprovados atualmente são: abacavir (ABC), zidovudina (AZT), didanosina (DDL), estavudina (D4T), lamivudina (3TC) e o tenovir, primeiro análogo nucleotídeo da adenosina. Os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos são estruturalmente diferentes dos RTIs nucleosídeos e se ligam a sítios distintos da enzima da transcriptase reversa quando comparados aos nucleosídeos RTIs. Os RTIs não-análogos nucleosídeos são inibidores potentes da transcriptase reversa e parecem ter atividade contra o HIV resistente à zidovudina. O uso clínico dos RTIs não-análogos de nucleosídeos foi liberado sempre em associação com outros anti-retrovirais em razão de seu alto grau de indução de resistência quando em monoterapia. Atualmente apenas três não-análogos nucleosídeos da transcriptase reversa apresentam resultados clínicos e laboratoriais

que comprovam supressão viral por tempo prolongado, dentre esses três apenas dois são disponibilizados pelo governo brasileiro: nevirapina (NVP) e efavirens (EFV) (SALOMÃO; PIGNATARI, 2004; BRASIL, 2006).

- Inibidores da Protease: Em 1996, estudos demonstraram a utilidade de uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores de protease (IP). As proteases são enzimas responsáveis pela clivagem da fita de poliproteína que origina um novo vírion. A inibição da protease do HIV não permite a produção de vírions infecciosos. Atualmente os fármacos IPs disponíveis que atuam nesse sítio são : amprenavir (APV), atazanavir (ATV), saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV) e lopinavir (LPV-r) (POWDERLY, 1999; SALOMÃO; PIGNATARI, 2004).

Uma nova classe de antirretrovirais, os inibidores de fusão, até o momento representada por um único medicamento disponível na prática clínica, a enfuvirtida, passou a ser disponibilizada para terapia de resgate. Devido à característica de administração subcutânea, necessidade de duas aplicações ao dia, efeitos adversos locais, fugaz efetividade se utilizado em monoterapia e alto custo, este fármaco só pode ser indicado em esquema de resgate sugerido pela genotipagem do HIV (BRASIL, 2006).

2.5- Quando iniciar a terapia antirretroviral

Em síntese, o início da terapia é recomendado para pacientes com manifestações clínicas associadas ao HIV, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4 e da carga viral plasmática, e para aqueles com contagem de linfócitos T-CD4 abaixo de $200/\text{mm}^3$, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral. Além de terapia antirretroviral, quimioprofilaxia para infecções oportunistas, como pneumocistose e toxoplasmose, deve ser indicada sempre que a contagem de linfócitos T-CD4 estiver próxima ou inferior a $200/\text{mm}^3$ ou quando houver condição clínica sugestiva de imunodeficiência associada ao HIV.

Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e $350/\text{mm}^3$, o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4) e virológicos (carga viral) e de outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, comorbidades). Caso não se inicie o tratamento, as avaliações devem ser realizadas em intervalos mais curtos (no mínimo três vezes ao ano) para que seja instituído

logo que ocorra piora imunológica (queda significativa da contagem de linfócitos T-CD4, isto é, maior que 25%) e, idealmente, antes que ocorram manifestações clínicas. Quando não é possível o acompanhamento freqüente da contagem de linfócitos T-CD4+, o início do tratamento é recomendado. Além disso, quanto mais próxima de 200 células/mm³ estiver a contagem de linfócitos T-CD4, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/mm³), maior é o risco de progressão. Neste contexto de risco, a terapia antirretroviral deve ser iniciada (SALOMÃO; PIGNATARI, 2004;BRASIL, 2006).

2.6- Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV

É consenso que o tratamento antirretroviral específico deve ser composto por uma associação de fármacos. Essa associação de fármacos tem sido chamada de terapia antirretroviral potente, referindo-se a uma terapia altamente ativa (*highly active antiretroviral therapy- HAART*)(SALOMÃO; PIGNATARI, 2004).

No Brasil, a “Política de Acesso Universal ao Tratamento” tem garantido, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), acesso e gratuidade, bem como importante redução na mortalidade e na ocorrência de manifestações oportunistas em pessoas vivendo com HIV e AIDS. Sua normatização foi definida pela Lei n.º9.313/96, sendo responsabilidade do Governo Federal a disponibilização do tratamento anti-retroviral às pessoas que vivem com HIV e AIDS, dentro de parâmetros técnicos e científicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde,por intermédio do Programa Nacional de DST e Aids. Dentro desta regulamentação, foi instituído o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes para tratar de forma técnica os aspectos relacionados ao tratamento dos pacientes infectados pelo HIV (BRASIL, 2006).

A terapia inicial sempre deve incluir três drogas: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou a um inibidor da protease. Esquemas duplos (apenas com dois RTIs análogos de nucleosídeos) são contraindicados. A única exceção na qual a terapia dupla ainda pode ser utilizada é o caso de exposição ocupacional, ainda assim, em situações específicas. A decisão do médico deve considerar o potencial de adesão, o número de comprimidos diários,

toxicidade imediata e em longo prazo, e outros fatores, como co-morbidades e o uso concomitante de outros medicamentos (BRASIL, 2006).

De acordo com o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral a associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) foi considerada a dupla de análogos de nucleosídeos de primeira escolha para compor o esquema triplo inicial. O perfil favorável de toxicidade de ambos RTIs análogos de nucleosídeos, a facilidade de adesão à combinação e a larga experiência com ela justificam esta opção. Nos casos de intolerância ao AZT, os ITRN abacavir (ABC), didanosina (ddI) ou tenofovir (TDF) passaram a ser as alternativas para substituição desse antirretroviral, sempre combinados com a lamivudina. A estavudina (d4T) passou a ser a última opção para substituir o AZT. Esta modificação se deve ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre uso do d4T e desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia. A dupla ddI/d4T continua excluída da terapia inicial devido ao maior potencial de toxicidade (BRASIL, 2006).

De 2009 a 2015, o número de pessoas em tratamento no Sistema Único de Saúde aumentou 97%, passando de 231 mil para 455 mil pessoas (BRASIL, 2016)

3- ANEMIA EM PACIENTES HIV-POSITIVOS

A anemia está presente em 10% a 15% dos pacientes HIV- positivos assintomáticos, em 50 % dos pacientes com linfonodomegalias , e em 80% dos pacientes com AIDS sintomática. Esses percentuais podem ser mais elevados em bebês e crianças infectados pelo HIV. Anemia em pacientes assintomáticos normalmente é leve. Porém, pacientes HIV - positivos sintomáticos apresentam anemia severa e progressiva (LUKENS, 1998; FAILACE, 2003).

A anemia dos pacientes HIV- positivos tem características hematológicas usuais da anemia das doenças crônicas, com presença de hemácias normocíticas, normocrômicas (fig. 1) e contagem de reticulócitos normal ou diminuída, exceto em pacientes que estejam em tratamento com o antirretroviral zidovudina. Pacientes tratados com zidovudina apresentam anemia com hemácias macrocíticas (fig.2) (LUKENS, 1998).

3.1- Causas da anemia

As causas da anemia são muitas, sendo difícil determinar as de importância fundamental. Os pacientes HIV- positivos com complicações infecciosas e neoplásicas da AIDS apresentam o elemento da anemia da doença crônica (LUKENS, 1998). A anemia da doença crônica (ADC) é uma síndrome clínica que caracteriza-se pelo desenvolvimento de anemia em pacientes que apresentam doenças infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas. Essa síndrome tem como aspecto peculiar a presença de anemia associada à diminuição da concentração de ferro sérico e da capacidade total da ligação do ferro, embora a quantidade de ferro medular seja normal ou aumentada. Dos diversos mecanismos envolvidos na etiopatogenia da ADC, os três principais são: diminuição da sobrevivência das hemácias, resposta medular inadequada frente à anemia e distúrbio do metabolismo do ferro. A ADC compreende uma das alterações de um complexo de respostas metabólicas frente à estimulação do sistema imunológico, esta resposta inicia-se com a ativação dos macrófagos e a elaboração e secreção de citocinas (CANÇADO, CHIATTONE, 2002).

Alguns agentes infecciosos, como o *Mycobacterium avium-intracellulare*, podem promover a ruptura da eritropoese através da invasão direta da medula óssea. O parvovírus humano B19, causa a aplasia eritróide provocando uma anemia crônica e severa em pacientes HIV- positivos (FAILACE, 2003).

A anemia hemolítica autoimune (AIHA) é incomum em pacientes infectados pelo HIV. Quando AIHA acontece, eritropoese relacionada à infecção subjacente pelo HIV pode causar uma baixa contagem de reticulócitos e pode mascarar o diagnóstico (BLINDER, 1999).

Muitos dos medicamentos utilizados no tratamento da AIDS e suas complicações infecciosas e neoplásicas comprometem ainda mais a eritropoese. O antirretroviral AZT tem efeito mielotóxico em doses terapêuticas, causando uma anemia macrocítica e progressiva. A anemia pode ser tão severa a ponto de exigir reposição transfusional (LUKENS, 1998).

Alguns medicamentos utilizados para tratar as complicações infecciosas da AIDS também são mielossupressores. Trimetoprim/ sulfametoxazol, utilizados no tratamento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, está associado a uma mielotoxicidade aumentada em pacientes HIV- positivos. Dapsona, pentamidina,

pirimetamina, sulfadiazina, anfotericina-B, interferon também são mielossupressores. As toxicidades hematológicas de todos estes medicamentos ficam aumentadas em pacientes que já estejam sendo tratados com AZT (LUKENS, 1998).

4- ZIDOVUDINA (AZT)

O AZT (3'-azido- 2',3'- didesoxitimidina), também conhecido por azidotimidina, zidovudina ou retrovir, foi sintetizado pela primeira vez por Horwitz da Fundação contra o Câncer de Michigan, apresentando atividade cancerígena. No início da década de 70 sua atividade antiviral foi descrita pela vez, sendo em 1985, o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV (SOUZA e ALMEIDA, 2003).

Em 1987, apenas 6 anos após o reconhecimento da epidemia da AIDS e 3 anos após a identificação do HIV, a zidovudina, o primeiro agente anti-retroviral, foi aprovado pela US Food and Drug Administration para o tratamento da infecção pelo HIV (CROWE;MILLS,2004) .

4.1- Mecanismo de ação da Zidovudina

A Zidovudina (AZT) é o protótipo dos inibidores de transcriptase reversa. É um análogo de timidina que, para se tornar ativo, exige fosforilação por nucleosídeo-quinases do hospedeiro ao derivado trifosfato no interior da célula infectada. Quando fosforilado, o fármaco inibe a enzima transcriptase reversa codificada pelo vírus, uma vez que ele possui uma afinidade cerca de 100 vezes maior por essa enzima do que pela DNA- polimerase do hospedeiro. A zidovudina também impede a replicação do HIV ao incorporar-se ao filamento de DNA transcrito, evitando assim qualquer síntese adicional de DNA do vírus HIV (CROWE; MILLS,2004).

4.2- Toxicidade hematológica da Zidovudina

O antirretroviral zidovudina (AZT) é mielotóxico em doses terapêuticas, podendo causar anemia, neutropenia e trombocitopenia (LUKENS,1998).

A neutropenia é notada na evolução da AIDS em 50 a 70% dos casos. Entre os diversos mecanismos operantes, podemos citar o efeito do HIV nas células infectadas, viroses coexistentes e a inibição da mielopoese pelo anti-retroviral AZT (FAILACE, 2003).

A trombocitopenia está presente em mais de 30% dos infectados pelo HIV, e geralmente é causada por anticorpos antiplaquetas provenientes da imunidade alterada e/ou presença de complexos imunes que se adsorvem às plaquetas e causam seqüestração no sistema macrofágico. Inibição da megacariocitopoese pelo HIV, ou por fármacos como o AZT, pode ser coadjuvante (FAILACE, 2003).

A concentração de hemoglobina cai para menos de 7,5 g/dl em aproximadamente 45% dos pacientes tratados com zidovudina, e 25% são dependentes de transfusões sanguíneas para a anemia sintomática dentro de 6 meses após início do tratamento. A anemia resultante da administração de AZT é caracterizada por macrocitose. Ela não é afetada por suplementos de folato e vitamina B₁₂. A presença de uma hiperplasia eritróide e reticulocitopenia, a despeito de eritropoetina sérica aumentada implicam numa toxicidade medular como o mecanismo primário da anemia (LUKENS, 1998).

4.3- Prevalência de anemia em pacientes HIV- positivos sintomáticos induzida pela zidovudina

Segundo Belperio e Rhew (2004), em um estudo longitudinal realizado por MOORE et al. em 1991, a prevalência de anemia leve em pacientes com AIDS tratados com AZT era de 69%. Estudos posteriores, demonstraram uma prevalência crescente da anemia com a progressão da infecção pelo HIV, frequentemente em associação com o uso da zidovudina.

Em estudo realizado por Carvalho e Hamer (2016) no período de 01/01/2013 a 01/01/2014, onde foram avaliados 12.122 hemogramas de pacientes HIV-positivos, constatou-se que a macrocitose, como já se esperava, surge em 1.644 hemogramas analisados, e pode revelar-nos, assim como apontado em literatura, um excelente marcador de adesão e regularidade de tratamento, já que, como explicitado anteriormente, aparece como a discrasia típica do AZT, por exemplo. O atendimento do INI/Evandro Chagas, ambulatorial, atesta essa conclusão.

De acordo com Lukens (1998), a prevalência de anemia em pacientes com AIDS sintomática varia de 75% a 90%, sendo freqüentemente severa e progressiva. A anemia é normocítica e normocrômica, exceto em pacientes tratados com AZT, e nestes, é macrocítica.

Estudo realizado por Levine et al. (1998), com objetivo de determinar a prevalência de anemia em um grupo de 2056 mulheres HIV- positivas tratadas com AZT, demonstrou que 37% apresentava um nível de hemoglobina menor que 12g/dl.

De acordo com Blinder (1999), a anemia macrocítica ocorre em todos os pacientes tratados com zidovudina e pode ser usada como um marcador da complacência do paciente. A pancitopenia também pode ocorrer dentro de quatro a seis semanas do início do tratamento com zidovudina.

Freund et.al. (2001) realizaram um estudo sobre as imunohematoxicidades do antiparasitário dapsona (DDS) e do fármaco antirretroviral zidovudina(AZT), sozinhas ou associadas, em ratos BALB/c. Examinaram o impacto da administração simultânea destes fármacos nos sistemas imunes e hematopoiéticos , já que o DDS causa hematotoxicidade e a terapia com AZT causa toxicidade da medula óssea. A administração oral de 25mg e 50 mg/kg de DDS por 28 dias causou uma anemia ligeira, metahemoglobinemia, reticulocitose e uma leucopenia moderada, mas não provocou efeito algum sobre as plaquetas. A administração de 240 e 480 mg/kg de AZT não causou imunossupressão, porém causou um pequeno grau de anemia macrocítica, trombocitose e neutropenia. Quando administraram-se DDS e AZT simultaneamente ,houve um aumento da severidade da anemia macrocítica causada pelo AZT, e 58% ($P < 0,01$) dos ratos não sobreviveram ao tratamento com doses elevadas de DDS e AZT(50 e 480mg/kg respectivamente). Por outro lado, a co-administração de AZT abrandou a metahemoglobinemia induzida pelo DDS. Os dados obtidos nesse estudo sugeriram que deve-se ter cuidado em administrar o DDS como terapia a longo prazo em pacientes com AIDS tratados com AZT.

Romanelli, Empey e Pomeroy (2002), realizaram uma revisão retrospectiva de 164 exames de pacientes com síndrome da imunodeficiência humana, visando determinar se a macrocitose poderia ser usada como um indicador clínico da aderência da zidovudina em pacientes infectados pelo HIV. Este estudo incluiu 71 pacientes HIV- positivos que faziam uso da zidovudina e um grupo controle de 93 pessoas HIV- positivos que não faziam uso de zidovudina, por 8 semanas ou mais. A incidência de macrocitose encontrada era significativamente diferente entre o grupo de pacientes tratados com zidovudina e o grupo controle: 78% contra 32,6% ($p < 0,01$) respectivamente. A aderência foi avaliada entre os pacientes tratados com zidovudina, comparando com a presença ou não de macrocitose. A aderência foi observada em 77% dos pacientes que apresentaram macrocitose e em 18% dos

pacientes que não apresentaram macrocitose. A macrocitose também foi observada em pacientes tratados com estavudina. Cerca de 65,8% dos pacientes tratados com estavudina apresentaram macrocitose. Este estudo indicou que a macrocitose pode ser usada para avaliar a aderência do anti-retroviral zidovudina em pacientes com AIDS.

Belperio e Rhew (2004) realizaram uma revisão de literatura sistemática sobre a prevalência e conseqüências da anemia em indivíduos com o vírus HIV, onde constataram que a prevalência da anemia varia de 1,3% a 95%, dependendo do estágio da doença, sexo, idade, uso de drogas injetáveis, assim como a definição de anemia usada. Constataram-se ainda que a anemia se torna mais severa com a progressão da doença, apresentando um impacto significativo nas conseqüências clínicas e na qualidade de vida do paciente HIV- positivo. Demonstrou-se também que a anemia pode estar associada ao risco aumentado de mortes em pacientes HIV- positivos.

Em estudo realizado por Yoshimoto, Diniz e Vaz (2005), com objetivo de caracterizar a evolução clínica e laboratorial de recém-nascidos de mães portadoras do HIV, relatou-se a anemia como um dos efeitos decorrentes do uso de AZT.

Shah (2006) realizou um estudo visando determinar os efeitos adversos da terapia anti-retroviral em crianças infectadas pelo vírus HIV. Nesse estudo, um grupo de crianças HIV- positivas com idade entre 5 meses a 14 anos receberam a terapia antirretroviral. Treze pacientes (30%) tiveram efeitos adversos relacionados à terapia antirretroviral, sendo que 5 pacientes (12%) tiveram a anemia induzida pela zidovudina (AZT).

Oliveira, Oliveira e Souza (2011) realizaram um estudo onde avaliaram 110 pacientes HIV- positivos e concluíram que o grupo de pacientes que faziam uso da Zidovudina apresentava uma ocorrência maior de macrócitos, quando comparado ao grupo de pacientes que não faziam o uso desse antirretroviral.

5.4- Tratamento da anemia

O tratamento da anemia dos pacientes HIV- positivos deve ser guiado por uma avaliação de suas causas. As complicações infecciosas e neoplásicas da AIDS devem ser postas sob controle. Pode haver necessidade de ajustes nas doses e na escolha de medicamentos utilizados no retardo da deterioração imunológica e no

tratamento das infecções. A única terapia específica que parece ser eficaz para a anemia induzida pelo AZT é a eritropoetina humana recombinante (rEPO). A rEPO demonstrou-se efetiva, em termos de melhora do quadro de anemia induzida pelo AZT em pacientes com níveis séricos de EPO endógena inferiores a 500 UI/litro. A mielossupressão induzida pelo AZT também pode ser revertida pela redução ou descontinuação do medicamento (LUKENS, 1998).

O tratamento da anemia resulta em melhorias na qualidade de vida e no aumento da sobrevivência dos pacientes HIV-positivos. Estudos recentes sugerem que a intervenção para a anemia deve ser considerada nos homens com Hb <12g/dl e mulheres com Hb <11g/dl (MOYLE, 2002).

Cerca de 25% dos pacientes HIV- positivos sintomáticos com anemia causada pela zidovudina, tornam-se dependentes de transfusão sangüínea dentro de seis meses após o início do tratamento. A dependência da transfusão ocorre com maior freqüência em pacientes com anemia preexistente ou com baixas contagens de linfócitos T-CD4 (LUKENS, 1998). Em pacientes que requerem transfusão de células vermelhas ou tem hematócrito inferior a 30%, deveria ser levada em consideração a estimulação da eritropoese através do tratamento com eritropoetina. Eritropoetina (100 a 200 U/kg 3 vezes por semana) melhora o hematócrito em pacientes com nível de eritropoetina endógena inferior a 500 mU/ml. O tratamento com rEPO costuma reduzir pela metade a necessidade de transfusão, e cerca de 40% dos pacientes tornam-se independentes de transfusão (BLINDER, 1999).

CONCLUSÕES

A partir dos dados encontrados nesta pesquisa, pode-se concluir que a prevalência de anemia em pacientes HIV-positivos sintomáticos tratados com zidovudina é alta, podendo variar entre 65% e 95%. Geralmente, a prevalência e a severidade da anemia aumentam com a progressão infecção pelo HIV. A macrocitose, principal característica da anemia induzida pelo AZT, pode inclusive ser utilizada para determinar a aderência da antirretroviral zidovudina em pacientes com AIDS. O tratamento da anemia em pacientes HIV - positivos é de fundamental importância, já que estudos demonstram que a anemia causa um impacto

significativo na qualidade de vida e nas condições clínicas desses pacientes, que freqüentemente necessitam de transfusões sanguíneas. O tratamento com eritropoetina humana recombinante, parece ser o mais específico e eficaz para a anemia induzida pelo AZT, podendo reduzir pela metade a necessidade de transfusão sanguínea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

OLIVEIRA, O. C. A.; OLIVEIRA, R.A.; SOUZA, L. R. 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.* vol.44 (1):35-39, Uberaba Jan./Feb. 2011

CARVALHO, R.C.; HAMER, E.R. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2016. Disponível em : <http://www.rbac.org.br/artigos/perfil-de-alteracoes-no-hemograma-de-pacientes-hiv/>

BELPERIO, P. S.; RHEW, D.C. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. **The American Journal of Medicine**. v. 116, n.7, p. 27-43, abr. 2004.

BERNARD, J.; LEVY, J.P, et al. **Hematologia**. 9.ed Rio de Janeiro: Medsi, 2000. 368 p.

BLINDER, M.A. Disfunções Hematológicas. In: POWDERLY, W. G. **Manual de terapêutica de HIV**. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. cap. 21. p. 209-216.

BRASIL. Ministério da saúde. **Aids no Brasil**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21ITEMID61A4A499808A4774BA4BB32A19F36450PTBRIE.htm>. Acesso em: 25 Set 2006.

———. Ministério da Saúde. **Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV**, Brasília, 2006. 85 p.

CANÇADO, R. D; CHIATTONE, C.S. Anemia de Doença Crônica. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v. 24, n.2, p-127-136, Abr 2002.

CHEQUER, P. **O desafio de priorizar o HIV/Aids em países com baixa prevalência: A epidemia da Aids na América Latina está sob controle?**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BBB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B3EC331E6-707C-425E-B0F2-F32770D40074%7D/O%20desafio%20de%20priorizar%20o%20HIV%20Aids%20em%20pa%EDses%20com%20baixa%20preval%EAncia.doc>. Acesso em: 26 Set. 2006.

CROWE, S.; MILLS, J. AIDS e Outras Infecções Virais do Sistema Imunológico. In: PARSLOW, T. G.; ed., STITES, D. P. et al. **Imunologia Médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 46, 684p.

FAILACE, R. **Hemograma: Manual de interpretação**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. 298 p.

FREUND, Y. R et al. Immunohematotoxicity studies with combinations of dapsone and zidovudine. **International Immunopharmacology**. v.1, n.12, p. 2131-2141, 2001. Disponível em:
:http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6W7N-4471JM9-8-5&_cdi=6631&_user=4364627&_orig=browse&_coverDate=11%2F30%2F2001&_sk=999989987&view=c&wchp=dGLbVtz-zSkWb&md5=4f75c2cb496fca26daa59d1a6653ee49&ie=/sdarticle.pdf. Acesso em : 23 de Set 2006.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS)- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **AIDS epidemic update: December 2005- Special section on HIV Prevention**. Disponível em :
http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_html_en/epi05_00_en.htm. Acesso em: 26 Set 2006

LEE, G.R et al. **Wintrobe : hematologia clínica**. vol. 1. São Paulo: Manole, 1998. 1424p.

LEVINE et al. Prevalence and Correlates of Anemia in a Large Cohort of HIV-Infected Women: Women's Interagency HIV Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v.26, n1, p. 28-35, Jan. 2001.

LUKENS, J.N. Doenças da deficiência imune: hereditárias e adquiridas . In: LEE, G.R et al. **Wintrobe : hematologia clínica**. vol. 2. São Paulo: Manole, 1998. cap.66. p. 1841-1872

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia- Propedêutica e Clínica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. 641p

MOORE, R.D. et al. Long –term safety and efficacy of zidovudine in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. **Arch. Intern. Med**. p.981-986, 1991.

MOYLE, G. Anaemia in Persons with HIV Infection:Prognostic Marker and Contributor to Morbidity. **AIDS Reviews**. v.4, p.13-20. 2002. Disponível em :
<http://www.aidsreviews.com/n.asp?any=2002&vol=4&num=1>. Acesso em: 23 Out. 2006.

PARHAM,P. **O sistema imune**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. 372p.

POWDERLY, W. G. **Manual de terapêutica de HIV**. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. 326p.

ROMANELLI, F.; EMPEY, K.; POMEROY, C. Macrocytosis as an indicator of medication (Zidovudine) adherence in patients with HIV infection. **AIDS patient care and STDs**. v.16, n.9, p. 405-411, 2002.

SALOMÃO, R.; PIGNATARI, A.C.C. **Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de infectologia**. São Paulo: Manole, 2004. 580p.

SHAH, I. Adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. **J. Trop. Pediatr.** v.52, n.4, p.244-248, 2006.

SOUZA, M.V.N; ALMEIDA, M.V. Drogas anti-HIV: passado, presente e perspectivas futuras. **Quim. Nova**, v. 26, n.3, p-366-372, 2003.