



ETIOLOGIA DAS ANEMIAS EM PORTADORES DE HIV: UMA REVISÃO DA LITERATURA CIENTÍFICA

NEDER NIBSON OLIVEIRA DO NASCIMENTO

RESUMO

A AIDS é uma doença causada pelo vírus HIV, que representa um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. No sentido de aumentar a taxa de sobrevivência dos pacientes soropositivos, inúmeros avanços na terapia antirretroviral vêm ocorrendo, porém há alguns impedimentos no completo sucesso, como, por exemplo, as alterações hematológicas, em destaque as anemias, que acompanham o curso clínico da doença e predizem a evolução para AIDS. A anemia em pacientes HIV+ possui causa multifatorial estando presente em todas as fases da doença impactando diretamente a qualidade de vida dessas pessoas. Estudos epidemiológicos apontam que a taxa de anemia em pacientes HIV+ varia entre 18% a 95%, dependendo do estado clínico. A fisiopatologia da anemia relacionada ao HIV possui quatro mecanismos básicos: diminuição na produção de hemácias, produção ineficaz, aumento da destruição e perda sanguínea.

Palavras-chave: HIV; anemia; AIDS; zidovudina.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) surgiram nos anos de 1980, nos Estados Unidos da América, reconhecida como nova patologia relacionada a imunossupressão severa em diversos pacientes. Dois anos depois o vírus HIV foi inoculado e descrito sendo o causador da Síndrome (OLIVEIRA, OCA; OLIVEIRA, RA; SOUZA, LR., 2011).

Em 2021, cerca de 38,4 milhões de pessoas viviam com HIV, sendo 1,5 milhão recém-infectadas e apenas 28,7 milhões estavam em uso de terapia antirretroviral (UNAIDS, 2021). No Brasil, entre os períodos de 1980 à junho de 2021 foram notificados 1.045.355 casos de AIDS detectados no país, desde 2012 observa-se uma diminuição da taxa de detecção de novas infecções por HIV (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/AIDS, DEZ 2021).

Após a descoberta do vírus da imunodeficiência humana, houve avanços científicos significativos para melhoria da qualidade de vida dos infectados. Diversos estudos evidenciam que as alterações hematológicas acompanham o prognóstico da doença predizendo possíveis agravos para os casos de AIDS. Entre elas, as anemias, trombocitopenias, leucopenias, além de alterações específicas como desordens na hemoglobina e hematócrito (MARTIN. et al, 2014). A prevalência de anemia em pacientes com AIDS é alta, variando entre 63% e 95% (FEITOSA & CABRAL, 2011). Em pessoas apenas infectadas com HIV assintomáticas, há uma variação entre 18% e 95% (MARTIN. et al, 2014). Indivíduos soropositivos anêmicos possuem grau de risco maior em agravamento para AIDS e menor sobrevivência (ALVES. et al, 2011).

A anemia no paciente HIV soropositivo possui caráter multifatorial, causada por inúmeros fatores como, hemorragias gástricas, deficiência nutricional, anemia hemolítica, deficiência na produção de eritropoetina e aplasia de medula (ARAUJO, MM., COSTA, SHN.,

2014).

A elaboração deste trabalho tem como reflexão, buscar compreender a fisiopatologia das anemias associadas ao vírus HIV através dos artigos revisados, tornando-o um documento acessível aos profissionais de saúde, que, por muitas vezes não possuem amplo conhecimento sobre essa relação entre anemia e HIV.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura científica, delineado após um estudo observacional da temática, com enfoque descritivo e qualitativo, a coleta de dados a partir de fontes literárias e científicas, considerando artigos, e estudos publicados em revistas e sites. Foi elaborado um fichamento no qual foram relatados os principais objetivos de cada autor analisado. O estudo foi realizado por meio da pesquisa em bancos de dados como PUBMED, SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google Acadêmico e Revista Virtual de Saúde. Foram utilizados 42 artigos, 03 livros e informações retiradas do site e manuais do Ministério da Saúde. Para a pesquisa dos artigos foram utilizadas as palavras-chaves: Anemia, HIV, AIDS, zidovudina. Para cumprimento desta pesquisa foram selecionados literaturas e artigos em língua portuguesa publicados no período de 2008 a 2022, que oferecessem informações sobre o tema do trabalho, sendo assim excluídos todos os dados com mais de 14 anos de publicação e que não proporcionaram dados com relação à temática. Após a seleção dos dados, fichamento e a leitura, foi feito um levantamento das pesquisas mais relevantes para a temática, elaborando assim, uma análise descritiva sobre a abordagem qualitativa.

3 REVISÃO LITERÁRIA

3.1 RELAÇÃO ENTRE ANEMIA E HIV

A relação entre as anemias e o HIV ocorre pelo fato de os pacientes serem mais favorecidos a ter alta carga viral e apresentarem baixa contagem de linfócitos T CD4+ devido a presença de infecções oportunistas ou infiltração da medula óssea causando anemias (MELESE, H. et al, 2017).

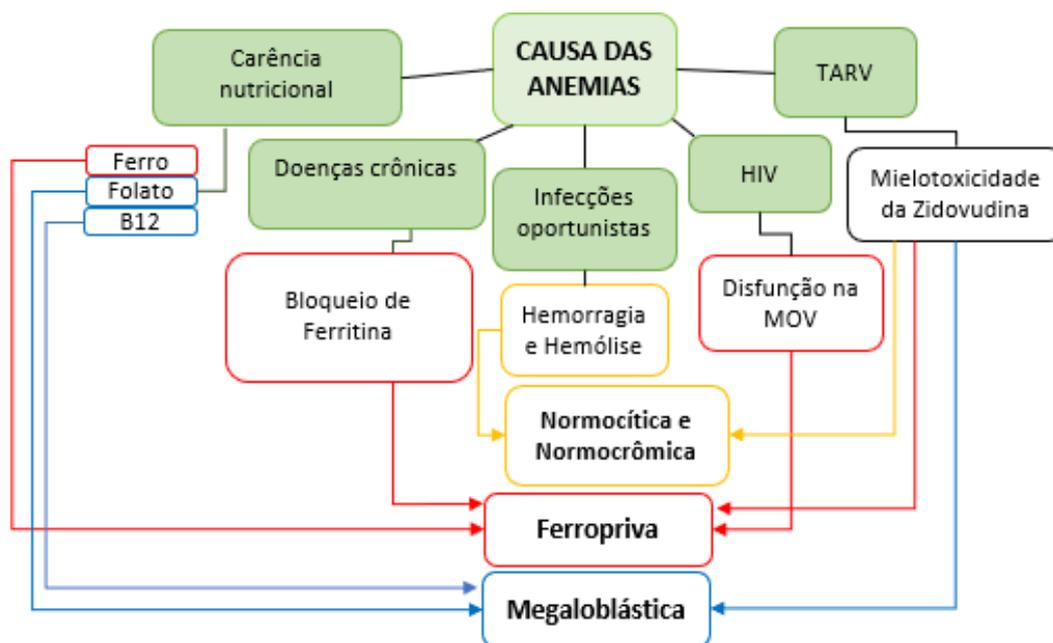
Após os primeiros casos de AIDS, identificou-se nesses pacientes quadros citopenicos de diversas linhagens (leucopenias, trombocitopenias e anemias), sendo a anemia, a anormalidade hematológica mais comum em portadores do vírus HIV. Embora haja avanços científicos na terapia ARV, essas alterações continuam acompanhando o estado clínico da infecção (MEIDANI, M. et al, 2012).

Feitosa & Cabral (2011) apontam que a taxa de anemia em pacientes HIV+ varia entre 63% a 95%, dependendo do estado clínico geral. A fisiopatologia da anemia relacionada ao HIV possui quatro mecanismos básicos: diminuição na produção de hemácias, produção ineficaz devido à carência nutricional, aumento da destruição e perda sanguínea (BERHANE, Y.; HAILE, D.; TOLESSA, T., 2020).

3.2 CAUSAS MULTIFATORIAIS DAS ANEMIAS EM PACIENTES HIV+

As anemias em pacientes HIV+ têm causa multifatorial, como esquematizado na **figura 1**, estando relacionadas a deficiências nutricionais, infecções oportunistas, infiltração da medula óssea vermelha e drogas mielossupressoras (DAMINELLI; TRITINGER; SPADA, 2010).

Figura 1 - Causas das anemias em pacientes HIV+



Fonte: elaborado pelo autor.

3.2.1 ANEMIA POR CARENCIA DE NUTRIENTES

A má absorção dos alimentos é comum em pacientes HIV+, principalmente quando associada ao tratamento antirretroviral (ARV), além da baixa condição de acesso à nutrição adequada e higiene (WISAKSANA, R., et al., 2011).

A anemia nesses pacientes surge por carência de elementos essenciais para eritroformação, como a ferropriva e a megaloblástica (HOFFBRAND, AV; MOSS, PAH., 2013). Uma dieta pobre nutricional, diarreia, disfunção ileal e enteropatia exsudativa, são um dos fatores que acarretam o surgimento de anemias carências, sendo que a deficiência de ácido fólico é causada por deficiência dietética ou disfunção jejunal. A deficiência de Vitamina B12 surge por conta da má absorção no íleo, na alteração do transporte de proteínas como a cobalamina, ou até mesmo por infecções variadas que afetam a mucosa gástrica (AGERU, T.A., et al., 2019).

3.2.2 ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA

Devido a quantidade de processos inflamatório e infecciosos nesses pacientes, a anemia surge como causa multifatorial. A anemia de doença crônica possui a presença de uma doença de base crônica infecciosa (fúngica, bacteriana e viral), inflamatória ou neoplásica, desencadeando anemia ferropriva (CARVALHO & BARACAT & SGARBIERI, 2015). Pessoas com AIDS, podem desenvolver esse tipo de anemia, não somente pela infecção ao HIV, mas também por doenças oportunistas secundárias.

Madu, et al., (2017) afirmam e defendem que as principais alterações hematológicas dependem da singularidade de cada indivíduo. Os três principais mecanismos que predizem qual tipo de anemia o paciente irá desenvolver estão relacionadas as alterações na eritropoiese, diminuição da sobrevivência das hemácias e resposta inadequada da medula óssea. As anemias apresentam-se de forma normocítica e normocrômica, as vezes podendo ocorrer hipocromia e microcitose.

3.2.3 ANEMIA DECORRENTE DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS

O risco de progressão para AIDS aumenta de acordo a diminuição das células T CD4+ em pacientes que não estão fazendo o uso ou não respondem adequadamente a terapia antirretroviral, com isso há o surgimento das infecções oportunistas. Dentre elas, destacam-se a tuberculose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, candidíase, criptococose, toxoplasmose, citomegalovirose, infecções por *Mycobacterium avium*, herpes vírus simples e criptosporidiose. Algumas dessas doenças podem ser invasivas na Medula Óssea Vermelha (MOV) provocando alterações nas células progenitoras hematopoiéticas, e como consequência desencadeiam quadros anêmicos moderado a grave (ABBAS. et al., 2011).

A anemia nesses pacientes também pode estar relacionada a perda de sangue decorrente de infecções e parasitoses no sistema gastrointestinal (MARIN JA et al, 2010). Destacam-se a *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia sp* e *Cryptosporidium sp* (MENGIST, HM.; TAYE, B.; TSEGAVE, A., 2015). Cada parasita utiliza um mecanismo diferente para causar anemia, mas que se resume a degradação e perfuração da parede intestinal formando lesões ulcerativas que prejudicam a absorção de nutrientes (NEVES, DP., 2016).

Também é frequente a infecção intestinal por citomegalovírus, *Mycobacterium sp* ou na presença de sarcoma de kaposi, podendo gerar perda de sangue ou suprimir a eritropoiese (MARIN, JA., et al., 2010). No caso do *Plasmodium sp.*, os produtos tóxicos desse parasita suprimem diretamente a eritropoiese, pois quando infectam as células, privam competitivamente os precursores eritróides do ferro disponível (MADU., et al., 2017).

3.2.4 ANEMIA DECORRENTE DE IMUNOSUPRESSÃO VIRAL

Em decorrência do efeito supressivo do próprio HIV, uma gama de anormalidades hematológicas ocorre na medula óssea, onde é o principal mecanismo fisiopatológico da anemia (CALIS; J.C., et al., 2008). O vírus HIV surte efeito direto diminuindo a síntese de novas células hematopoiéticas. Em decorrência da infecção pelo vírus, como resposta do sistema imunológico da célula hospedeira, desencadeia-se alterações na secreção de imunoglobulinas, citocinas e proteínas de fase aguda, causando disfunção na MOV (DAMINELLI, et al., 2010).

As células da MOV funcionam por meio de estímulos inibitórios ou excitatórios, qualquer perturbação nesse sistema pode gerar alteração da capacidade de resposta aos sinais regulatórios do organismo (ALEXAKI & WIGDAHL, 2008). Visando combater as células infectadas pelo HIV, alguns estudos como o de Nascimento, FG. & Tanaka, PY. (2011), mostram que as células progenitoras da MOV se submetem a apoptose por intermédio das Faz-L, que são citocinas produzidas pelas células T ativadas. Essa autodestruição ocorre por conta da glicoproteína de envelope glicoproteico-120 do próprio vírus HIV que induz a capacidade clonogênica e a apoptose pelo mecanismo Faz-dependente. Mecanismo esse que é indutor de caspases, sendo essencial para apoptose dependendo do receptor Faz.

A glicoproteína-160 induz os linfócitos T no estímulo à hiperplasticidade medular atuando diretamente nas células progenitoras dessa linhagem. O antígeno grupo-específico (GAG) do HIV conduz a fagocitose por mononucleares dificultando a maturação das células recém formadas. Nos estudos dos autores Dhurve & Dhurve (2013), afirmam que algumas citocinas estão envolvidas com função aplásica, como o fator de transformação de crescimento beta (TFG-beta). Alexaki & Wigdahl (2008) em seus estudos afirmam que as proteínas do vírus HIV possuem efeito tóxico nas células multipotentes hematopoiéticas, impactando diretamente na proliferação e diferenciação normal dessas células.

Segundo Marin, J.A., et al. (2010), o conjunto de alterações causadas pelo HIV leva a produção de anticorpos autoimunes contra os precursores hematopoiéticos, sendo a ativação policlonal com hipergamaglobulinas quase sempre do tipo IgG, que são anticorpos que se ligam

a superfície das hemácias levando a apoptose via sistema complemento ou reticuloendotelial. A anemia autoimune em pacientes soropositivos é bem rara e aparece normalmente na fase AIDS (HAMERSCHLAK, N. MANUAL DE HEMATOLOGIA, 2009). Em seus estudos, Mlisana, et al. (2008) afirmam que durante a infecção aguda do HIV, a presença ou a gravidade da anemia prediz a sua presença durante a fase crônica da doença.

3.2.5 ANEMIA DE CORRENTE DA TOXICIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A finalidade do ARV é controlar a quantidade de vírus no organismo do paciente propiciando uma melhor qualidade de vida. Porém os efeitos colaterais são comumente observados durante o tratamento, principalmente a mielotoxicidade (OLIVEIRA OC, OLIVEIRA RA, SOUZA LR, 2011). O uso da ARV por um período de 6 meses é o suficiente para o surgimento da anemia, que se agrava durante o percurso da doença (DAMINELLI, et al., 2010).

A infecção pelo HIV leva a um aumento na prevalência de anemia hiporegenerativa, que é evidenciada por uma diminuição tanto na contagem de reticulócitos quanto nos níveis de hemoglobina. Os regimes de terapia antirretroviral (TARV) sem base restauram os níveis de hemoglobina e diminuem as taxas de anemia; no entanto, os regimes de TARV baseados em zidovudina (ZDV) induzem anemia e macrocitose (OLIVEIRA, OCA; OLIVEIRA, RA; SOUZA, LR., 2011).

Essa anemia é inicialmente normocrômica e normocítica nas primeiras 24 semanas de uso do medicamento, estando exclusivamente associada ao uso de zidovudina (ZDV). Podendo ocorrer também macrocitose quando associado o uso de zidovudina com estavudina durante um longo período (ALVES et al., 2011).

Dash, et al., (2015) em suas pesquisas afirmam que a anemia está presente em 70% dos pacientes que estão sob o uso de zidovudina em seu esquema ARV em 3 meses após o início do tratamento e 93% após 6 meses.

A hematoxicidade ocorre devido ao acúmulo intracelular de metabólitos de monofosfato de zidovudina (AZTMP) interferindo na síntese de DNA celular reduzindo a ação de enzimas responsáveis pela retirada da zidovudina da célula. Altas concentrações de AZT e AZTMP causam efeitos tóxicos nas linhagens progenitoras eritróides em crescimento rápido (SOUZA J & STORPIRTIS S, 2008). Quando essa toxicidade é alta, o AZT pode ser substituído por outros fármacos (FORNA et al, 2009).

Em modo geral, há uma melhora nos parâmetros hematimétricos após a introdução do tratamento antirretroviral quando comparado com o pré-tratamento. Katemba, et al., (2018) em seus estudos, indicam que 70% pacientes HIV+ e sem tratamento ARV apresentam alguma alteração no índice hematimétrico, levando em conta de que a anemia não é exclusivamente causada pelo tratamento ARV, mas a adesão a este, pode impedir o surgimento de anemia grave. Nesta seção o autor deve apresentar, comentar e interpretar os dados que você coletou na pesquisa até o momento, podendo ser utilizados também Tabelas e/ou Figuras. A discussão dos resultados deve estar baseada e comparada com a literatura utilizada no trabalho de pesquisa, indicando sua relevância, vantagens e possíveis limitações.

As tabelas e/ou figuras (fotografias, gráficos, desenhos) devem apresentar qualidade necessária à boa reprodução. Nas Tabelas (sem negrito), o título deve ficar acima e nas Figuras (sem negrito), o título deve ficar abaixo.

4 CONCLUSÃO

A anemia pode estar presente em todas as fases da infecção relacionadas ao vírus HIV

e sua causa nesses pacientes é multifatorial, o que envolve quatro mecanismos básicos, sendo: a deficiência de nutrientes como ferro, folato e vitamina B12; doenças crônicas e oportunistas o que acarreta ao quadro de AIDS; a ação tóxica do próprio vírus HIV sob a medula óssea vermelha e por último não menos importante, a toxicidade do tratamento ARV.

Uma das principais consequências das anemias em pacientes HIV+ é a diminuição da expectativa e qualidade de vida. Portanto, faz-se muito importante as medidas de prevenção, o monitoramento e o correto diagnóstico do tipo de anemia, o que resultará em uma melhora no prognóstico desses pacientes.

Entender quais fatores levam ao surgimento da anemia em pacientes HIV+, ajuda os profissionais da saúde a visualizar e compreender a subjetividade de cada indivíduo.

A conclusão deve ser elaborada, em frases curtas, claras e conexas, com base nos objetivos e resultados do Resumo Expandido, conectando os pontos de discussão do tema, apresentando o trajeto e revelando até que ponto a pesquisa chegou.

REFERÊNCIAS

ABBAS, AK; LICHTMAN, AH; PILLAI S. *Imunologia Celular E Molecular*. 7. ED. Rio De Janeiro: Elsevier, 2011.

AGERU TA, KOYRA MM, GIDEBO KD, ABISO TL (2019) Anemia e seus fatores associados em adultos vivendo com o vírus da imunodeficiência humana no hospital de referência da Universidade Wolaita Sodo. *PLoS ONE* 14(10): e0221853: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221853>

ALEXAKI A, WIGDAHL B (2008) Infecção pelo HIV-1 de células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea e seu papel no tráfico de disseminação viral. *PLOS Pathogens* 4(12): e1000215. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000215>

ALVES LA, SILVEIRA MF, PINHEIRO CA, STOFFEL PC, PIENIZ C, ROZENTHAL RM. Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/Aids assistidas em serviço especializado: relato de série de casos. *Rev AMRIGS*. 2011 [citado 2021 Ago 26];55(4):324-6. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-835385>

ARAÚJO MM, COSTA SHN. Alterações hematológicas em pacientes portadores de infecção pelo vírus HIV. *Revista Estudos, Universidade de Campo Grande. Goiânia*. v. 41, n. 3, p. 559-565. 2014

BERHANE Y, HAILE D, TOLESSA T. Anemia em pacientes com HIV/AIDS em tratamento antirretroviral no Hospital Especialido Ayder, Meleke, Etiopia: um estudo de caso-controle. *J Blood Med*. 2020 Oct 21;11:379-387. doi: 10.2147/JBM.S275467. PMID: 33117024; PMCID: PMC7585826

CALIS, J.C., ROTTEVEEL, H.P., VAN DER KUYL, A.C. et al. A anemia grave não está associada as características do gene env do HIV-1 em crianças do Malawi. *BMC Infect Dis* 8, 26 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-26>

CARVALHO, M. C. de; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. *Segurança Alimentar e Nutricional, Campinas, SP*, v. 13, n. 2, p. 54–63, 2015. DOI: 10.20396/san.v13i2.1832. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/san/article/view/1832>. Acesso

em: 28 dez. 2022.

CARVALHO, RC; HAMER, ER. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+. Revista Brasileira de Análises Clínicas, [S. l.], p. 57-64, 2017

CASTELACI, L; ZORASKI, H; FIAMETTI, M; SANTOS, R; GREGOLETTO, M; CREMONESE, C. Prevalência de anemia, perfil comportamental e aspectos nutricionais em idosos residentes de cidade de pequeno porte do sul do Brasil. Acta Biomed Bras. 2016;7(2):87-98: <https://doi.org/10.18571/acbm.113>

CHAPARRO, CM; SUCHDEV, PS. Epidemiologia, Fisiopatologia e Etiologia de anemia em países de baixa e média renda. Ann N Y Acad Sci. 2019 Aug;1450(1):15-31. doi: 10.1111/nyas.14092. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31008520; PMCID: PMC6697587

DAMINELLI, ELAINE N; TRITINGER, A; SPADA, C. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COM E SEM INIBIDOR DE PROTEASE. REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA [ONLINE]. 2010, V. 32, N. 1 [ACESSADO 26 SETEMBRO 2022], PP. 10-15. DISPONÍVEL EM: <<HTTPS://DOI.ORG/10.1590/S1516-84842010005000007>>. EPUB 19 MAR 2010. ISSN 1806-0870. <HTTPS://DOI.ORG/10.1590/S1516-84842010005000007>

DASH, KR; MEHER, LK; HUI, PK; BEHERA, SK; NAYAK, SN. Alta incidência de anemia induzida por zidovudina em pacientes infectados pelo HIV no sul de Odisha. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015 Jun;31(2):247-50. doi: 10.1007/s12288-014-0426-9. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25825566; PMCID: PMC4375155.

DHURVE, AS; DHURVE, AS. Anormalidades na Medula Ossea na Doença pelo HIV. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013 Jun 3;5(1):e2013033. doi: 10.4084/MJHID.2013.033. PMID: 23795271; PMCID: PMC3684351

FEITOSA, S. Anemia em Pacientes HIV-Positivo Atendidos em um Hospital Universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil. Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis. 2011 [citado 2022 Dez 23];23(2):69-75. Available from: <http://ole.uff.br/wpcontent/uploads/sites/303/2018/02/r23-2-2011-5-Anemia-em-Pacientes-HIV-Positivo-Atendidos-em-um-HospitalUniversitario-de-Pernambuco.pdf>

FIRNHABER, C., et al. Comparações de anemia, trombocitopenia e neutropenia no início da terapia antirretroviral para HIV na África, Ásia e Américas. Int J Infect Dis., 2010

FORNA, F; MOORE, D; MERNIN, J; BROOKS, JT; WERE, W; BUCHACZ, K; CAMPBELL, JD; DOWNING, R; BORKOWF, CB; WEIDLE, PJ. Alterações hematológicas associadas a zidovudina após substituição de estavudina em um programa de assistência domiciliar à AIDS na zona rural de Uganda. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009 Mar-Apr;8(2):128-38. doi: 10.1177/1545109709333081. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19270152