

Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema?

Is HIV infection with hematologic abnormalities still a problem?

Olavo H. M. Leite

Passados mais de vinte anos da descoberta do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), inquestionáveis progressos foram acumulados melhorando muito as estratégias para o acompanhamento e tratamento destes pacientes. O melhor entendimento da patogenia da infecção, a descrição de marcadores precoces da evolução para Aids (contagem dos linfócitos T CD4+ e da carga viral plasmática do HIV), o estabelecimento das profilaxias das infecções oportunistas e o desenvolvimento do tratamento antirretroviral de alta eficácia (TARV) estão entre os grandes avanços nestas duas décadas. No entanto, logo após a introdução da TARV, vários eventos adversos passaram a ser descritos, particularmente as alterações físicas e metabólicas conhecidas como lipodistrofia (LD). Com a universalização da TARV nos países desenvolvidos, e mais recentemente nos em desenvolvimento, observaram-se ainda eventos adversos precoces aos esquemas com repercussão importante na segurança e eficácia dos mesmos, particularmente nos pacientes com diagnóstico nas fases muito tardia da infecção, quando as doenças oportunistas e as neoplasias associadas estão presentes. Entre estes eventos, as alterações hematológicas, tanto nos pacientes com diagnóstico recente como naqueles com doença avançada, em uso ou não de ARV, são importantes, significativas e contribuem para desfechos desfavoráveis nestes pacientes.

A realização do teste do HIV de maneira universal e consentida representa atualmente uma importante estratégia diagnóstica para a identificação precoce de infectados pelo vírus bem como para ações de prevenção em todas as faixas etárias com atividade sexual, incluindo as pessoas acima dos 60 anos. O diagnóstico tardio da infecção pelo HIV na fase de Aids é acompanhado de pior morbidade e mortalidade e, em geral, com alterações hematológicas significativas, incluindo anemia, leucopenia, plaquetopenia, que dificultam tanto o tratamento das infecções associadas como o início da TARV.

As alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV são multifatoriais e podem ser causadas por diminuição da produção associada a infiltração da medula óssea por neoplasias, infecções ou medicamentos mielossupressivos. O aumento da destruição também ocorre devido à hemólise prematura no baço, presença de autoanticorpos, síndrome hemofagocítica, púrpura trombocitopênica trombótica ou medicamentos. A produção inefetiva também é um problema nestes pacientes devido tanto a carências nutricionais crônicas como déficits absorptivos de diferentes causas.¹ A anemia nos pacientes HIV+ esta bem documentada, determinando

menor sobrevida e maior risco de progressão para Aids, particularmente nas formas graves (definida como Hb < 8g dL).¹ Com o início da TARV observou-se que o risco de evolução para o óbito, particularmente nos primeiros noventa dias, está significativamente associado a baixo Índice de Massa Corpórea (IMC), baixos níveis de hemoglobina e contagem de CD4 < 200 células (indicativo de doença avançada e necessidade imediata de início da TARV). O excesso de óbitos pode ser explicado apenas parcialmente por um contagem de CD4 inferior a 200 células. Outras comorbidades próprias dos estádios avançados, desnutrição e anemia têm um papel crítico.^{2,6} Ações junto à comunidade médica e sociedade civil são necessárias para sensibilizar para o diagnóstico mais precoce da infecção e o tratamento nas situações onde os eventos adversos são mais bem controlados. O diagnóstico em pacientes com HB < 8g e IMC inferior a 18 dificulta muito o início da TARV e o acompanhamento adequado dos pacientes. Neste número da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Daminelli, Tritinger e Spada avaliam os dados hematológicos, contagem de células T CD4+, carga viral do HIV e IMC em pacientes infectados pelo HIV em uso ou não de TARV, com ou sem inibidores da protease. Novamente observaram que os níveis de hemoglobina, leucócitos e IMC eram significativamente inferiores nos pacientes HIV+, não havendo diferença quando comparados os pacientes HIV+ em uso de IP ou não. Os pacientes que iniciam a TARV com drogas mielossupressivas, como o AZT, evoluem bem se as condições basais pré-tratamento forem mais adequadas, particularmente sem a presença de anemia.^{3,9}

Trombocitopenia está bem documentada nos pacientes HIV+ desde o início da descrição da doença e, muitas vezes, antes do aparecimento dos quadros clássicos da Aids e indistinguível dos quadros de púrpura trombocitopênica. O quadro clínico em geral é leve e com contagem de plaquetas abaixo de 50.000 raramente observado, com poucos casos descritos de sangramento importante. Formas graves de plaquetopenia, em geral, estão associadas a outras citopenias, com especial importância em pacientes coinfectados com os vírus das hepatites B e C.⁹

A zidovudina (AZT) é a pioneira entre os ARV e faz parte do grupo conhecido como inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e o mais importante no desencadeamento ou piora dos níveis de anemia. Em geral, na TARV associam-se dois medicamentos compatíveis desta classe com outro da classe dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), ou com outra classe conhecida como inibidores da protease (IP). Outras classes de medicamentos estão disponíveis atualmente, incluindo os inibidores da fusão e entrada (enfuvirtida e maraviroque), e os inibidores da integrase (raltegravir). O AZT continua sendo a droga mais frequentemente utilizada na composição dos esquemas iniciais da TARV; novos medicamentos desta classe, como o tenofovir (TDF), podem ser utilizados para substituição do AZT. A opção pelo TDF para início de tratamento já é uma realidade nos países desenvolvidos, porém ainda existe uma importante restrição no nosso meio devido ao custo muito maior deste medicamento.

Embora a zidovudina seja uma droga muito segura, o seu uso deve ser bem controlado, particularmente nos pacientes com hemoglobina inferior a 10 g/dL. Quando ocorre uma toxicidade importante, o AZT pode ser substituído pelo TDF ou pelo abacavir (ABC). A estavudina (d4T) é um ITRN que não deve ser utilizado como alternativa ao AZT em virtude da sua toxicidade, particularmente na determinação da chamada lipodistrofia (Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV – 2008 (disponível em www.aids.gov.br). Com a expansão do tratamento nos países em desenvolvimento e as dificuldades de controles laboratoriais, optou-se pelo uso do d4T para compor a TARV, pois este medicamento não determina quadros de anemia. Recentemente, a OMS fez um alerta para as toxicidades deste medicamento e a sugestão para uso do AZT. Avaliações realizadas para a troca do d4T por AZT mostram uma aumento da incidência de anemia, embora bem tolerado de uma maneira geral, desde que possa ser realizada uma monitorização destes pacientes.⁴ Nas Recomendações Brasileiras de TARV estão descritas as orientações para início do tratamento e para o controle adequado dos pacientes, incluindo as trocas de medicamentos. Por outro lado, com o início da TARV ocorre uma melhora significativa dos parâmetros hematológicos, incluindo a anemia, leucopenia e plaquetopenia, quando existentes no pré-tratamento; nesta situação, pode-se tentar a introdução ou retorno do AZT quando os parâmetros alterados normalizam-se. Entre os medicamentos utilizados para o tratamento das infecções oportunistas e dos cânceres associados ao HIV, vários são mielossuppressores, incluindo antivirais como o ganciclovir, foscarnet, cidofovir, e agentes antifúngicos, como a flucitosina e a anfotericina B. A pneumocistose e a toxoplasmose estão entre as mais frequentes doenças oportunistas nos pacientes com diagnóstico de Aids, e o tratamento ideal utiliza drogas tóxicas, como as sulfonamidas, trimetropin, pirimetamina, pentamidina. Todas determinam alterações hematológicas significativas, agravando o quadro clínico e dificultando a interpretação dos eventos adversos quando é necessária a utilização de grande número de drogas com interações variadas.⁷ Três grandes comorbidades estão associadas à infecção pelo HIV: tuberculose, hepatite C e hepatite B. Embora as três estejam associadas a uma piora importante da morbidade e mortalidade, as alterações hematológicas estão bem documentadas no tratamento da hepatite C: anemia, leucopenia e plaquetopenia, dificultando a manipulação dos medicamentos para o tratamento de ambas.¹⁰

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, *et al*. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV Type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(4):555-60.
3. Curkendall SM, Richardson JT, Emons MF, Fisher AE, Everhard F. Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2007;8(8):483-90.
4. Forna F, Moore D, Mermin J, Brooks JT, Were W, Buchacz K, *et al*. Hematologic changes associated with zidovudine following single-drug substitution from stavudine in a home-based AIDS Care Program in Rural Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2009;8(2):128-38.
5. John MA, Rhemtula YA, Menezes CN, Grobusch MP. Lamivudine-induced red cell aplasia. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1.032-5
6. Lewis DK, Whitty CJ, Epino H, Letsky EA, Mukiibi JM, van den Broek NR. Interpreting tests for iron deficiency among adults in a high HIV prevalence African setting: routine tests may lead to misdiagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(6):613-7
7. Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, Kirk O, Hirschel B, Viard J, *et al*. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. *AIDS*. 2007;21(14):1867-75.
8. Srasuebkul P, Lim PL, Lee MP, Kumarasamy N, Zhou J, Sirisanthana T, *et al*. Short-term clinical disease progression in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: Results from the TREAT Asia HIV observational database. *Clin Infect Dis*. 2009;48(7):940-50.
9. Daminelli EN, Tritinger A, Spada C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010;32(1):10-15.
10. Liebman HA. Viral-Associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:212-8.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 15/01/2010

Aceito: 15/01/2010

Médico infectologista. Setor de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo-SP. Coordenador técnico da Unidade de Referência em Doenças Infecciosas Previnível. Faculdade de Medicina do ABC, SP. Membro do Comitê Assessor em Terapia Antiretroviral do Programa Nacional de DST/Aids e Hepatites, do Ministério da Saúde do Brasil. Coordenador técnico do Programa de Assessoria ao Instituto Nacional de Luta contra a SIDA, do Ministério da Saúde de Angola, África.

Correspondência: Olavo Henrique Munhoz Leite
Rua Dr. Alceu de Campos Rodrigues, 247, conj.13
04544-000 – São Paulo-SP – Brasil
E-mail: olavo@uol.com.br