

Odete Correia Antunes Oliveira

**Impacto do tratamento antirretroviral
na ocorrência de macrocitose em pacientes
com HIV/Aids do município de Maringá - Paraná**

Orientadora: Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza

Botucatu

2010

Odete Correia Antunes Oliveira

**Impacto do tratamento anti-retroviral
na ocorrência de macrocitose em pacientes
com HIV/Aids do município de Maringá - Paraná**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza

Botucatu

2010

DEDICATÓRIAS

“Pode-se viver no mundo uma vida magnífica quando se sabe trabalhar e amar, trabalhar pelo que se ama e amar aquilo em que se trabalha.”

León Tolstói

À DEUS a essência da vida

Pela maravilhosa graça da existência

Aos meus PAIS (*in memoriam*) pelas apostas realizadas e pela imensa demonstração de amor

NILSON, RAMON e RHUAN pelo amor, compreensão e ajuda durante esta caminhada, pela inspiração, incentivo e motivação que me proporcionaram, mas, sobretudo, pela paciência que tiveram para comigo.

À minha orientadora Lenice, por acreditar na minha capacidade de realizar este trabalho. Pelo apoio e paciência, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Às amigas Nelly e Janete pelo apoio e incentivo para continuar, e pela amizade conquistada durante o percurso.

À Secretaria de Saúde de Maringá – Paraná, em especial ao secretário de saúde de Maringá, Dr. Antonio Carlos Nardi, pela permissão da realização do trabalho.

À equipe do serviço DST/AIDS, pela disposição, profissionalismo e carinho durante o desenvolvimento do trabalho.

Às bioquímicas Aparecida e Maria Lúcia, pela acolhida carinhosa e disponibilidade para realização dos exames.

À minha equipe de trabalho do Hospital Universitário pela paciência nos momentos de dificuldades e compreensão nos momentos de ausência.

Aos professores e funcionários do Departamento de Doenças Tropicais e diagnóstico por imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que direta ou indiretamente colaboraram com este projeto.

Aos pacientes, meu respeito e consideração por permitir realizar este trabalho.

À secretária Solange pelo apoio. Muito Obrigado.

Ao grupo de apoio à pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela assessoria estatística.

RESUMO

A aids é uma doença causada pelo HIV, que compromete o sistema imune do organismo. O advento da terapia antirretroviral (TARV) altamente eficaz promoveu melhora substancial do prognóstico dessa doença e da qualidade de vida dos pacientes com HIV/AIDS. Durante seu tratamento prolongado notam-se algumas alterações hematológicas, como anemia e macrocitose, bem como carências de micronutrientes como a vitamina B12 e ácido fólico. O objetivo do presente trabalho é determinar a relação entre macrocitose e anemia e o uso de ARV ou a deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico. Foram avaliados 110 pacientes HIV-positivos, comparando-se aqueles em uso de TARV com AZT (G1), em TARV sem AZT (G2) e sem o uso de TARV (G3). Os pacientes dos três grupos não apresentaram variações significativas quanto aos níveis de hemoglobina ($p=0,584$). Os pacientes do G1 apresentaram VCM aumentado quando comparados aos do G3 ($p<0,05$), bem como os do G2 em relação aos do G3 ($p<0,001$). As dosagens de vitamina B12 do G1 e G3 foram menores do que as encontradas pelo G2 ($p=0,008$). As dosagens do ácido fólico não apresentaram diferença estatística entre os grupos ($p=0,956$). Conclui-se que os indivíduos em uso de TARV apresentaram macrocitose, embora esta não pudesse ser relacionada ao tipo de TARV ou à deficiência de vitamina B12, como também a deficiência de ácido fólico não esteve relacionada ao uso de TARV nem à macrocitose.

Palavras-chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; vitamina B12; ácido fólico; anemia macrocítica; terapia antirretroviral de alta atividade.

ABSTRACT

AIDS is a chronic disease characterized by HIV infection and results in immunodeficiency. HAART is an effective approach to this disease, substantially improving quality of life and prognostic factors. It has become frequent the occurrence of hematologic disorders such anemia and macrocytosis, as well as micronutrients deficiency with the outcome of the treatment. The objective of this study is to correlate macrocytosis, anemia and HAART collateral effects with B12 vitamin and folic acid deficiencies. 110 HIV positive patients were included and divided in 3 groups: HAART with AZT (Group 1), HAART without AZT (Group 2) and without any antiretroviral treatment (Group 3). All groups did not have difference related to hemoglobin level ($p=0,584$). G1 had higher VCM levels than G3 ($p<0,05$), as well as G2 than G3 ($p<0,001$). G1 and G3 Vitamin B12 levels were smaller than those from G2 ($p=0,008$). Folic acid measurements did not differ among groups ($p=0,956$). We conclude that patients in HAART treatment had macrocytosis, even though this could not be related to an specific drug among HAART treatment or vitamin B12 deficiency. However, folic acid deficiency was not related neither to HAART nor macrocytosis.

Key words: Acquired Immunodeficiency Syndrome, Vitamin B 12, Folic Acid, Anemia, Macrocytic, Antiretroviral Therapy, Highly Active

Sumário

Resumo

Abstract

1 – Introdução	9
1.1 – Aspectos gerais.....	9
1.2 – Epidemiologia.....	9
1.3 – Imunopatogênese.....	11
1.4 – Diagnóstico clínico	12
1.5 – Diagnóstico laboratorial	13
1.6 – Aspectos gerais do tratamento antirretroviral.....	14
1.7 – Manifestações hematológicas na infecção pelo HIV.....	18
1.8 – Anemia.....	19
1.9 - Interações nutricionais na infecção pelo HIV.....	20
1.10 – Deficiências de vitamina B12 e ácido fólico	21
1.11 – Macrocitose	24
1.12 – Hipótese	25
2 – Objetivos	25
2.1 – Objetivos	25
2.2 – Objetivos específicos	26
3 – Casuística e métodos	27
3.1 – Casuística	27
3.2 – Métodos	27
3.2.1 – Local do estudo	27
3.2.2 – Coleta de dados.....	27
3.2.3 – Critérios de inclusão e exclusão	29

3.2.4 – Grupos de estudo	31
3.2.5 – Dosagens de vitamina B12 e ácido fólico	31
3.2.6 – Hemograma	32
3.2.7 – Contagem de linfócitos T CD4+	33
3.2.8 – Determinação da carga viral plasmática do HIV	34
3.2.9 – Análise estatística	34
3.2.10 - Aprovação no Comitê de Ética.....	35
4 – Resultados	36
4.1 – Caracterização da casuística quanto à idade e ao gênero	36
4.2 – Caracterização da casuística quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e tempo de uso de antirretrovirais.....	37
4.3 – Caracterização da casuística quanto às contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática do HIV.....	39
4.4 - Caracterização da casuística quanto às dosagens de ácido fólico e vitamina 12.....	41
4.5 - Caracterização da casuística quanto à dosagem de hemoglobina sérica, atual e anterior.....	43
4.6 - Caracterização da casuística quanto à dosagem volume corpuscular médio, atual e anterior.....	44
5 – Discussão	47
6 – Considerações finais.....	577
7 – Referências bibliográficas	47
Anexos.....	73

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Aspectos gerais

A aids é uma doença emergente que representa um dos grandes problemas de saúde da atualidade, em virtude do seu caráter pandêmico e de sua gravidade⁽¹⁾. O *Centers for Disease Control* (CDC), dos Estados Unidos da América, já em 1981 alertava a comunidade científica do surgimento desta nova entidade nosológica, que se caracterizava por depleção do sistema imune, propiciando o aparecimento de várias afecções de caráter oportunista, neoplásico e/ou infeccioso, causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁽²⁾.

O HIV é um retrovírus com genoma RNA da família *Lentiviridae* pertencente ao grupo dos retrovírus citopáticos não oncogênicos, que para multiplicar-se necessitam da enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode, então, integrar-se ao genoma do hospedeiro. O efeito predominante da infecção pelo HIV é a depleção dos linfócitos T, que expressam antígeno de membrana CD4+ ou com marcador CD4+ e, também, o comprometimento da imunidade conferida pelas células B e macrófagos. O vírus possui, ainda, tendência à latência e a sofrer mutações que contribuem para suas propriedades patogênicas⁽³⁾.

1.2 – Epidemiologia

Após quase três décadas de seu surgimento, a epidemia da infecção pelo HIV/aids permanece um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Apesar

dos esforços para diminuir a transmissão e dos métodos para evitar a contaminação pela divulgação e educação, a epidemia parece fora de controle na maioria dos países⁽⁴⁾.

As partículas virais infectantes estão presentes no sangue, sêmen e outros fluidos corporais de um indivíduo e são transmitidas por meio do contato sexual, da exposição a agulhas contaminadas ou hemoderivados e por via vertical⁽⁵⁾.

Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) de dezembro de 2007, o número de pessoas vivendo com HIV, no mundo, era estimado em 33,2 milhões. Entre os infectados adultos, cerca de metade referia-se ao sexo feminino⁽⁶⁾. O número de casos novos em adultos e crianças infectados em 2007 foi estimado em 2,5 milhões, tendo sido o número de óbitos neste mesmo período de 2,1 milhões⁽⁷⁾.

A distribuição por continentes se apresenta com 24,7 milhões de pessoas convivendo com HIV/Aids na África Subsaariana, que correspondem a 68,0% dos casos no mundo; o continente Asiático ocupa o segundo lugar, com 8,5 milhões de pessoas convivendo com HIV/Aids, dos quais 7,8 milhões vivem no Sul e Sudeste Asiático; o continente Americano ocupa o terceiro lugar, com 3,35 milhões, dos quais 50% vivem na América Latina; a Europa possui 2,44 milhões de pessoas infectadas, com cerca de 2/3 vivendo no Leste do continente⁽⁷⁾. Na América Latina, o número de infectados, somando-se adultos e crianças, é de 1,6 milhão, enquanto o número de novas infecções em 2007 (100.000 casos) permaneceu estável. O Brasil possui 1/3 do total das pessoas que vivem com HIV na América Latina, cerca de 620.000, embora a tendência da epidemia no Brasil também seja de estabilização. No Brasil, de 1980 a junho de 2008 foram notificados 506.499 casos de aids. O total de óbitos acumulado até 2007 é 205.409⁽⁸⁾. A incidência da epidemia na população foi de 17,5/

(100.000) em 2006, com predominância do sexo masculino de 1,5/1⁽⁶⁾. Quanto às categorias de exposição em homens com 13 anos ou mais, observa-se crescimento em heterossexuais, estabilização nos homossexuais e bissexuais e redução entre usuários de drogas injetáveis⁽⁶⁾. No município de Maringá – PR foram notificados 37 novos casos de aids em 2007 e 31 novos casos até outubro de 2008. O sexo masculino responde por 67,5% dos casos⁽⁹⁾.

De maneira geral, a epidemia da infecção pelo HIV no Brasil apresenta, atualmente, um processo de heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização⁽¹⁰⁾.

1.3 – Imunopatogênese

O HIV infecta células do sistema imune que expressam marcador CD4+, como linfócitos T auxiliares, macrófagos e células dendríticas. A glicoproteína gp120 está ligada ao receptor CD4+, assegurando a fusão celular, enquanto a entrada do HIV é mediada pela glicoproteína gp41. É necessária, ainda, a interação do vírus com os receptores de quimiocinas, principalmente o CCR5 e o CXCR4, que atuam como cofatores, promovendo a fusão vírus-célula⁽¹¹⁾. Uma vez dentro da célula CD4+, o vírus perde seu envoltório e o RNA viral é transcrito a DNA por meio da enzima *transcriptase reversa*. Esse DNA viral de duplo filamento adquire a forma circular e é inserido no genoma da célula hospedeira, tornando-a incapaz de erradicá-lo. Segue-se a latência ou replicação viral⁽⁴⁾. Como na maioria das infecções virais, o quadro agudo caracteriza-se por viremia plasmática elevada, que em seguida se dissemina para órgãos linfoides, associada à infecção das células-alvo: linfócitos, macrófagos e células dendríticas por volta de 12 semanas após a exposição

primária⁽¹²⁾. O sistema imune é capaz de controlar parcialmente a replicação viral, com respostas humoral e celular contra antígenos virais, o que reduz sensivelmente a viremia plasmática. À infecção aguda segue-se o período de latência clínica, em que o sistema imune permanece competente no controle da maioria dos processos infecciosos intercorrentes, a despeito da contínua replicação viral nos órgãos linfoides⁽¹³⁾. Durante esse período, que pode durar aproximadamente 10 anos, a destruição de linfócitos T CD4+ pelo HIV é intensa e progressiva⁽¹⁴⁾. O organismo se exaure em sua capacidade de repô-los e seu número cai, no sangue periférico, para níveis inferiores a 200 células/mm³. Nesta fase a viremia volta a subir em alta escala e instala-se a sequência de eventos clínicos da aids⁽¹⁵⁾.

1.4 – Diagnóstico clínico

A infecção pelo HIV cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde a infecção aguda até a fase avançada da doença com todos os comemorativos que a definem, passando por vários estágios evolutivos.

A fase aguda, que ocorre duas a quatro semanas após a infecção, apresenta uma série de sinais e sintomas autolimitados, tais como cefaleia, febre, faringite, exantema maculopapular, linfadenopatia cervical ou generalizada. Neste período, há queda acentuada de linfócitos T CD4+⁽¹⁵⁾ no sangue periférico.

A fase assintomática ou período de latência clínica, em que, exceto por algumas alterações laboratoriais, podem ocorrer anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipergamaglobulinemia, o paciente em geral não apresenta sintomas⁽¹⁶⁾. O exame clínico é normal ou pouco alterado com manifestações cutâneas inespecíficas como foliculite, dermatite seborreica e prurido.

A fase sintomática pode ser dividida em fase precoce e fase tardia. A fase precoce caracteriza-se pela ocorrência de manifestações que são mais frequentes em indivíduos com imunodeficiência em fase inicial, mas que também podem ocorrer em pacientes imunocompetentes. Citam-se, então, diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, febre baixa, sudorese noturna, fadiga e ocorrência de quadros infecciosos como pneumonia, sinusite, bronquite e lesões mucocutâneas, como a leucoplasia pilosa oral, candidíase na orofaringe e herpes zóster. A fase tardia caracteriza-se pela ocorrência de infecções oportunistas graves e/ou neoplasias que raramente afetam indivíduos imunocompetentes, e que definem aids. Entre essas infecções destacam-se pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmose do sistema nervoso central, meningite criptocócica, histoplasmose, citomegalovirose e micobacterioses atípicas. Entre as neoplasias mais comuns estão o sarcoma de Kaposi e os linfomas não Hodgkin⁽¹⁵⁾.

1.5 – Diagnóstico laboratorial

No Brasil, o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV deve ser realizado por testes sorológicos de triagem e testes confirmatórios. Para triagem são utilizados métodos imunoensaioenzimáticos (ELISA). Quando reagentes, as amostras de sangue devem ser submetidas aos métodos diagnósticos confirmatórios, que são imunofluorescência indireta, Western blot ou imunoblot. Após o resultado positivo, deve ser solicitada uma segunda amostra de sangue para confirmação diagnóstica da infecção, que deve seguir os mesmos passos anteriores⁽¹⁾.

1.6 – Aspectos gerais do tratamento antirretroviral

A abordagem clínica da infecção pelo HIV e de suas complicações é complexa. Com o advento da terapia antirretroviral altamente potente (TARV), as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV ou aids tornaram-se menos frequentes e houve melhora substancial da qualidade de vida e do prognóstico, com aumento do tempo de vida dos indivíduos que vivem com essa infecção⁽¹⁷⁾. O principal objetivo da TARV, portanto, é a inibição da replicação viral com o intuito de retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, tanto quanto possível, a imunidade das pessoas que vivem com HIV/aids⁽¹⁸⁾.

A introdução da TARV propiciou grandes avanços no tratamento da aids, com drástica redução da morbidade e da mortalidade associadas à doença⁽¹⁹⁾, pois até então o prognóstico dos pacientes dependia do diagnóstico precoce e do tratamento das doenças oportunistas. Desta forma, proporcionou-se, também, melhora da expectativa de vida dos pacientes e, embora incurável, a aids tornou-se uma doença crônica, de modo que atualmente as afecções relacionadas a fatores de risco são as comuns à população geral⁽¹⁹⁾.

Atualmente, no Brasil, o início da TARV deve ser indicado para pacientes que apresentem sintomatologia atribuível à infecção pelo HIV ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³⁽¹⁾, devendo-se recomendar o tratamento quando essas contagens estão entre 200 e 350 células/mm³. A carga viral plasmática do HIV é um preditor da probabilidade de queda na contagem de T CD4+ em um determinado período de tempo; já a linfometria T CD4+ é o melhor preditor do risco em curtos e médios prazos para o desenvolvimento de infecções

oportunistas, as quais são incomuns em pacientes com CD4+ maior que 350 células/mm³(1).

O conhecimento sobre aids, sua imunopatogenia, o ciclo replicativo do HIV e os sítios de ação das drogas antirretrovirais (ARV) tem permitido o desenvolvimento de vários fármacos para sua terapêutica a partir da liberação da zidovudina (AZT) para uso clínico no tratamento de indivíduos com aids, em 1987, nos Estados Unidos da América⁽²⁰⁾. Várias drogas têm sido utilizadas em diferentes esquemas terapêuticos, as quais atualmente são divididas em seis classes⁽²¹⁾, a saber:

- inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) – zidovudina (AZT), didanosina (ddl), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC) e tenofovir (TDF);
- inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) - efavirenz (EFZ) e nevirapina (NVP);
- inibidores da protease (IP) – saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), fosamprenavir (FPV), lopinavir associado ao ritonavir (LPV/r), atazanavir (ATV) e darunavir (DRV);
- inibidor de fusão - enfuvirtide (T20);
- inibidor de integrase – raltegravir (RAL);
- inibidor de receptor CCR5 – maraviroque.

Os ITRNs agem como substrato alternativo para a enzima transcriptase reversa, interrompendo o prolongamento da cadeia de DNA viral durante sua replicação⁽²²⁾. Os ITRNNs ligam-se adjacientemente ao sítio ativo dessa mesma enzima, alterando sua conformação e bloqueando-a. Os IPs atuam na fase final de

processamento do nucleocapsídeo, resultando em vírus imaturos e não infecciosos⁽²³⁾. Os inibidores de fusão atuam impedindo a fusão do HIV à membrana no linfócito T CD4+, o que, por sua vez, impede a mudança de conformação proporcionada pela gp41⁽²³⁾. Os inibidores de integrase agem impedindo a integração do DNA viral ao material genético do hospedeiro⁽²³⁾. Os inibidores dos receptores CCR5 impedem a mudança conformacional da gp120, o que permite a fusão do HIV à célula⁽¹¹⁾.

A terapia inicial atual deve incluir, sempre, três drogas, a saber, dois ITRNs associados a um ITRNN ou a um IP. As novas drogas de classes antigas e de novas classes são reservadas para uso no tratamento de resgate em pacientes multiexperimentados e/ou resistentes aos outros ARVs, após realização de exame de genotipagem do HIV⁽¹⁾.

A adesão é importante fator na eficácia terapêutica, a qual é verificada pela determinação da carga viral plasmática do HIV, esperada abaixo do limite de detecção após seis meses do início da TARV⁽²⁴⁾.

Os efeitos colaterais têm sido um dos fatores mais importantes da não adesão à TARV. Eles podem ser imediatos ou tardios e leves ou graves.

Os sintomas imediatos mais frequentes e mais comuns a todas as classes são decorrentes de intolerância gástrica caracterizada por náuseas, vômitos e dor abdominal; porém eles são geralmente leves e apresentam boa resposta ao tratamento sintomático, desaparecendo após os primeiros dias ou semanas, sem necessidade de substituição ou suspensão da terapia.

Outros eventos adversos comumente observados após o uso de ITRNs são astenia, cefaleia ou insônia. Associa-se, ainda, ao AZT, a mielotoxicidade, principalmente anemia, pancitopenia e macrocitose; e ao DDI e d4T, a neuropatia

periférica e a pancreatite. Os efeitos adversos dos ITRNs, em longo prazo, estão mais relacionados à sua toxicidade mitocondrial, como rabdomiólise, aumento do ácido láctico com ou sem acidose láctica e esteatose hepática grave, que pode ser fatal⁽²⁵⁾.

Quanto aos ITRNNs, observa-se exantema e síndrome de Stevens Johnsons. Associa-se à NVP a ocorrência de elevação de enzimas hepáticas e hepatite. O uso do EFZ pode provocar, além do exantema, manifestações neuropsiquiátricas, principalmente tonturas, distúrbios do sono, irritabilidade, agitação, depressão, euforia, dificuldade de concentração e amnésia.

A maioria dos IPs tem como efeitos adversos diarreias e elevação de enzimas hepáticas. O IDV pode causar litíase renal e alteração de pelos e unhas. O ATV pode causar hiperbilirrubinemia e distúrbio de condução cardíaca. O uso do RTV leva a cefaleia, astenia, tonturas, insônia, parestesias, elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e ácido úrico⁽²⁶⁾. O uso crônico dos IPs pode induzir manifestações adversas graves, tais como necrose asséptica das cabeças do fêmur e úmero, resistência à insulina e indução a diabetes e a lipodistrofia com ou sem dislipidemia⁽²¹⁾.

Os efeitos adversos relacionados aos inibidores de fusão são reações de hipersensibilidade sistêmica, elevação de enzimas hepáticas, pneumonia, linfadenopatia e reação no local de administração.

Como se vê, uma ampla variedade de efeitos adversos é observada com uso de medicações antirretrovirais.

1.7 – Manifestações hematológicas na infecção pelo HIV

Uma ampla gama de anormalidades hematológicas está associada à infecção pelo HIV. Podem ser encontradas em qualquer fase da infecção e envolver a medula óssea, elementos celulares do sangue periférico e as vias de coagulação⁽²⁷⁾. Entre suas causas incluem-se o efeito supressivo do próprio HIV, hematopoiese ineficaz, doenças infiltrativas da medula óssea, consumo periférico secundário à esplenomegalia ou desregulação imune, deficiências nutricionais e efeitos colaterais de medicamentos⁽²⁸⁾.

As consequências hematológicas relacionadas à infecção pelo HIV são, predominantemente, as citopenias de sangue periférico, as quais se tornaram mais comuns com o advento da TARV e dos tratamentos e profilaxias de infecções e malignidades associadas⁽²⁷⁾.

A anemia é comum em indivíduos com infecção pelo HIV assintomáticos ocorrendo em aproximadamente 30% dos casos, e taxas extremamente altas são encontradas naqueles com clínica de aids, chegando a 80%⁽²⁹⁾.

As manifestações de anemia não diferem das encontradas nos pacientes sem infecção pelo HIV, mas sua exteriorização clínica pode ser mascarada ou ampliada pela concomitância de outras doenças; por outro lado, a queda progressiva de hemoglobina ou do hematócrito pode indicar progressão da imunodeficiência em pacientes assintomáticos⁽²⁷⁾. Nesse sentido, a diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ no sangue periférico está associada à ocorrência de citopenias como anemia, linfopenia e trombocitopenia⁽³⁰⁾. As causas de anemia durante a infecção pelo HIV são frequentemente multifatoriais, com vários mecanismos ocorrendo simultaneamente.

1.8 – Anemia

Os tipos mais comuns de anemia encontrados na prática clínica são as microcíticas e hipocrômicas, entre as quais se destacam a deficiência de ferro, que leva à anemia ferropriva, a deficiência de cadeias de globina, que leva às talassemias, e as doenças crônicas⁽³¹⁾.

A deficiência de ferro é a mais comum das alterações nutricionais na infância, não apenas nos países em desenvolvimento, mas também naqueles altamente industrializados⁽³²⁾. Cerca de 30% da população mundial apresentam anemia, devido, principalmente, à deficiência de ferro. Essa situação é frequentemente exacerbada por doenças parasitárias em países em desenvolvimento⁽³³⁾. Além disso, a deficiência de ferro possui importante impacto funcional em humanos, por levar a alterações na resposta imunológica, incluindo a diminuição da atividade bactericida dos neutrófilos e do número de linfócitos, alteração no metabolismo de hormônios tireoidianos, alteração na função do músculo liso e estriado, alterações no comportamento, com menor habilidade cognitiva nas crianças, e diminuição da capacidade de trabalho em adultos⁽³⁴⁾.

As talassemias são anemias hemolíticas hereditárias e decorrem de mutações cromossômicas que afetam a síntese de hemoglobina⁽³⁵⁾.

A anemia de doença crônica apresenta três grandes causas - infecção, inflamação e neoplasias - responsáveis por 75% dos casos⁽³⁶⁾. É a mais frequente entre os pacientes hospitalizados⁽³¹⁾. Ela pode ser ocasionada, também, pela diminuição da produção de eritropoetina, inibição das citocinas endógenas livres, infecção pelo *Mycobacterium avium complex*, infecção pelo parvovírus B19 e células

progenitoras da hematopoiese infectadas pelo HIV e uso dos antirretrovirais⁽³⁷⁾. A anemia também pode decorrer de carência nutricional nas infecções crônicas.

A anemia megaloblástica é outra variante que se apresenta normocrômica e macrocítica, em decorrência da deficiência ou alteração no metabolismo da vitamina B12 e/ou do ácido fólico. Isso resulta em assincronismo de maturação das células hematopoiéticas, tornando o núcleo imaturo e o citoplasma maduro, com a formação de megaloblastos⁽³⁸⁾.

A concentração de hemoglobina é, atualmente, o parâmetro mais utilizado como indicador das consequências fisiopatológicas da anemia⁽⁷⁾; no entanto a concentração de hemoglobina não possui boa especificidade e sensibilidade para avaliar o estado nutricional do ferro, uma vez que este pode se encontrar alterado em condições diversas, a exemplo dos processos infecciosos e inflamatórios, hemorragias, desnutrição proteico-calórica, uso de medicamentos e tabagismo⁽³⁹⁾.

1.9 - Interações nutricionais na infecção pelo HIV

A subnutrição proteico-energética é frequentemente observada em adultos infectados pelo HIV, agravando o sistema imunológico e aumentando a morbimortalidade desses indivíduos⁽⁴⁰⁾. Em doenças crônicas que cursam com anorexia há ingesta insuficiente de alimentos e balanço energético negativo, processos que se acompanham em diminuição progressiva das reservas corporais de gordura e massa muscular, o que resulta em emagrecimento acentuado, caracterizando o marasmo⁽⁴¹⁾. A resposta sistêmica do hospedeiro às infecções é constituída por alterações neuro-humorais, imunológicas e metabólicas, mediadas, entre outros fatores, por interleucinas produzidas pelo sistema fagocítico-

mononuclear^(42, 43, 44). Estudos^(45, 46) sugerem que a ingesta de alimentos pode estar adequada, e a subnutrição decorreria da má absorção associada à diarreia, do aumento do consumo de energia ou de alterações metabólicas associadas à infecção.

Antes da TARV altamente eficaz, principalmente com o uso de inibidores de protease, os déficits de vitaminas e minerais e a má nutrição energético-proteica estavam associados com os maiores problemas nutricionais da época, sendo responsáveis por 80% da mortalidade dos pacientes com aids⁽⁴⁷⁾.

Atualmente, com os avanços da TARV, as pessoas portadoras do HIV comumente apresentam, ao longo da infecção, uma variedade de problemas nutricionais, como perda de peso, redistribuição da gordura e obesidade. A incidência da desnutrição tende a aumentar, devido à sobrevida prolongada, sendo essencial a monitoração desses pacientes⁽⁴⁸⁾.

1.10 – Deficiências de vitamina B12 e ácido fólico

A deficiência de folato e da vitamina B12 causa anemia megaloblástica, descrita em aproximadamente 10,0% dos indivíduos infectados pelo HIV⁽⁴⁹⁾.

O ácido fólico atua na maturação das hemácias e participa do processo de síntese das purinas e pirimidinas, componentes dos ácidos nucleicos. A deficiência do ácido fólico é, quase sempre, consequência de ingestão insuficiente e está presente em cerca de 1/3 de todas as mulheres grávidas, na maioria dos alcoolistas crônicos, em pessoas que fazem dietas pobres em frutas e vegetais e em pessoas com distúrbios absorptivos do intestino delgado⁽⁵⁰⁾. Em indivíduos normais, a quantidade de ácido fólico no soro varia de 1,2 a 3,2 µg/litro, sendo a excreção

urinária de 0,12 a 3,6 µg/dia. A quantidade de ácido fólico excretada pelas fezes e urina de um indivíduo normal é superior à ingerida, o que mostra haver síntese intestinal deste ácido⁽⁵¹⁾.

O ácido fólico e a vitamina B12 provavelmente desempenham importante papel em certo número de reações bioquímicas, como transmetilação e síntese do ácido nucleico. Eles agem na primeira fase de maturação do eritroblasto e também desempenham papel importante na determinação da estrutura nuclear do eritroblasto⁽⁵²⁾.

A anemia megaloblástica é quase sempre causada pela ausência de uma destas duas vitaminas. Níveis de folato circulantes são, geralmente, normais ou elevados no caso de deficiência de vitamina B12, porém os níveis de folato nas hemácias são frequentemente baixos nesta condição⁽⁵²⁾.

Ao contrário da vitamina B12, o folato é uma vitamina afetada pelo calor, susceptível à perda de ação se os alimentos forem cozidos por muito tempo. Consequentemente, a deficiência de folato promove importantes variações demográficas, refletindo-se, aparentemente, em diferenças em hábitos culinários e de dieta⁽⁵³⁾. Os níveis de folato circulantes, por serem fortemente influenciados pela ingestão recente de alimentos, não são confiáveis como índice de armazenamento nos tecidos. Desta forma, os níveis de folato medidos no soro ou no plasma podem ser normais mesmo em face de sua deficiência. Inversamente, os níveis circulantes podem estar baixos muito antes de o depósito em tecido ter sido esgotado⁽⁵³⁾.

A vitamina B12 participa também na hematopoiese, na função neural, no metabolismo do ácido fólico e na síntese adequada de DNA⁽⁵⁴⁾. Encontra-se diminuída na produção deficiente do fator intrínseco, o qual é determinado pela atrofia da mucosa gástrica, resultando em anemia perniciosa, nas síndromes de má

absorção, que ocorrem por ressecção do intestino delgado, e ainda em doença celíaca, *espru* tropical, cirurgias bariátricas, alcoolismo e deficiência de ferro e folato⁽⁵¹⁾. O uso de alguns medicamentos também pode levar à diminuição da absorção de vitamina B12, dentre eles metotrexate, pirimetamina, trimetoprim, fenitoína, barbitúricos, anticoncepcionais, metformina, alguns antirretrovirais e dietas vegetarianas estritas⁽⁵⁵⁾.

As necessidades diárias de vitamina B12 são de 3µg e as fontes principais são os produtos de origem animal, principalmente fígado, rins, leite e ovos. A absorção da vitamina B12 depende de que exista no suco gástrico um fator intrínseco, o que não ocorre com o ácido fólico. A vitamina B12 armazenada influencia no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas⁽²⁷⁾. É também um sinal de carência anemia macrocítica da gravidez, que se acompanha de glossite, estomatite e faringite. Além disso, com a deficiência de vitamina B12 ocorrem lesões dos nervos sensitivos, com dor intensa nas extremidades, parestesias, ataxia e exaltação dos reflexos⁽⁵⁶⁾, ou degeneração subaguda associada com mielopatia e neuropatia periférica⁽⁵⁷⁾.

Embora a baixa concentração sérica de vitamina B12 tenha sido descrita em 1/3 dos adultos infectados pelo HIV, a maioria destes indivíduos não tem anemia megaloblástica⁽⁵⁸⁾, porém ela está altamente associada com neuropatia periférica. Alguns fatores, como inflamação crônica do duodeno, infecção por *Cryptosporidium* sp ou outros protozoários que causam diarreia ou diminuição do fator intrínseco de secreção pelas células parietais, podem contribuir para má absorção da vitamina B12⁽⁵⁹⁾.

1.11 – Macrocitose

O volume corpuscular médio (VCM) é um importante índice hematimétrico, pois sua determinação orienta o diagnóstico de anemias, classificando-as em microcítica, normocítica e macrocítica. O VCM de uma única hemácia é expresso em fantolitos (fl) (antigo microcúbico). Os valores normais para o VCM são 82 a 93 fl, sendo considerados aumentados valores superiores a 94 fl⁽⁶⁰⁾. Para alguns autores, entretanto, macrocitose corresponde a valores de VCM maiores que 100 fl^(61, 62) e o VCM encontra-se geralmente acima de 120 fl na vigência de anemia megaloblástica⁽⁶³⁾.

A macrocitose é comumente definida como aumento no tamanho das hemácias. Os macrócitos são eritrócitos normo ou hipocrômicos maiores do que os normais, podendo ser maduros ou jovens, sendo que estes podem conter ponteados basófilos e, às vezes, restos nucleares. O predomínio destes elementos constitui a macrocitose⁽⁶⁴⁾. Ela ocorre nas anemias secundárias, principalmente nos casos de afecções do fígado e do pâncreas, carcinoma gástrico, glomerulonefrite crônica, sífilis e tuberculose⁽⁶⁵⁾.

As alterações eritrocíticas megaloblastoides, quando presentes, refletem maturação eritroide anormal. Também ocorre displasia das linhagens celulares megacariocíticas e mieloide, que parece correlacionar-se com a presença de citopenias de sangue periférico, com infecção ou com terapia medicamentosa⁽⁶⁶⁾.

Além de ocorrer pela deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, cirrose hepática, abuso de álcool e hipotireoidismo, a macrocitose pode ocorrer também em decorrência de efeitos colaterais de algumas drogas⁽⁶²⁾. Drogas antirretrovirais, como AZT e a estavudina são as que mais se relacionam à macrocitose após seu uso

crônico, podendo, inclusive, ser um fator que, individualmente, demonstra adesão ao AZT^(38, 67).

1.12 – Hipóteses

A observação de exames de indivíduos que convivem com HIV e em TARV promoveu questionamentos que incentivaram a pesquisa:

- Qual a prevalência de anemia e macrocitose nos indivíduos com aids em uso de TARV?
- Há relação da macrocitose com o tipo de TARV utilizado?
- O tempo de uso da TARV tem relação com a macrocitose?
- As carências do ácido fólico e vitamina B12 levam à macrocitose nos indivíduos em uso de TARV?
- Existia carência do ácido fólico e vitamina B12 ou efeito adverso das drogas utilizadas?

1.13 – Objetivos

1.13.1 – Objetivo geral

O objetivo geral da pesquisa consistiu em avaliar a ocorrência de macrocitose em indivíduos com infecção pelo HIV ou aids atendidos no Programa de DST/Aids do Município de Maringá-PR e relacioná-la com o uso de antirretrovirais.

1.13.2 – Objetivo específico

- Verificar se há relação entre a macrocitose e deficiência de ácido fólico e vitamina B12;
- Verificar eventual relação entre a macrocitose e a deficiência de ácido fólico e vitamina B12 com o uso de antirretrovirais.

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 – Casuística

Foram estudados 110 portadores de HIV/aids dentre os 1.200 indivíduos cadastrados no Programa de DST/Aids do município de Maringá-PR, na Unidade Básica de Saúde Zona Sul, no período de agosto 2008 a junho de 2009.

3.2 – Métodos

3.2.1 – Local do estudo

O ambulatório de DST/aids de Maringá-PR foi criado em 1984 e era de gestão estadual; mas em 2003 foi descentralizado, passando sua gestão para o município de Maringá e região. As internações hospitalares, quando necessárias, são feitas no Hospital Municipal de Maringá, que conta com 80 leitos entre adultos e pediátricos, para doenças de baixa e média complexidade.

Este serviço ambulatorial é credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A equipe profissional é composta por médicos infectologistas, enfermeiros, psicólogos, assistente social, farmacêutico e auxiliares de enfermagem. O atendimento é realizado mediante agendamento, de segunda a sexta-feira, no período das sete às dezoito horas.

3.2.2 – Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela própria pesquisadora, com autorização do Secretário de Saúde do Município.

A unidade possui 1.200 indivíduos cadastrados desde sua implantação, em 1984. Para a realização deste estudo foram atualizados os dados relacionados aos números de indivíduos portadores de infecção confirmada pelo HIV e de indivíduos que procuram o serviço com suspeita e não tiveram confirmação diagnóstica. Atualmente, estão em acompanhamento regular neste Serviço cerca de 450 pacientes com infecção pelo HIV/aids.

Na primeira fase do estudo foi realizada análise retrospectiva dos 450 prontuários médicos dos pacientes que freqüentam regularmente o Serviço. Para tanto, foi elaborado e previamente testado um formulário abrangendo os seguintes aspectos: sexo, idade, tempo de uso da TARV, contagem de linfócitos T CD4+, determinação da carga viral plasmática do HIV, os pacientes fazerem ou não uso de vitamina B12 ou ácido fólico, tipo de dieta habitual e esquema atual de TARV (Anexo A).

Na segunda fase da coleta de dados foram realizadas entrevistas com os pacientes também pela própria pesquisadora, no momento anterior à consulta médica ambulatorial de rotina, quando foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Nessa entrevista foram confirmados alguns dados que se constituíam em critérios de exclusão, tais como uso de ácido fólico e vitamina B12 e de medicamentos para tratamento de infecções oportunistas, de dislipidemias e neoplasias.

Na terceira fase foi realizada a coleta de sangue para análise dos seguintes exames laboratoriais: dosagens de hemoglobina sérica, do volume corpuscular médio (VCM), do ácido fólico, da vitamina B12, da carga viral plasmática do HIV e linfometria T CD4+.

3.2.3 – Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, maiores de 18 anos, em uso ou não de TARV segundo indicação médica, que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O diagnóstico confirmatório de infecção pelo HIV foi realizado pelo método enzaimunoensaio (ELISA) com pesquisa de HIV-1/HIV-2, critérios ABBOTT AXSYM HIV/Ag/Ab Combo, seguido de pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 por imunofluorescência indireta, HIV-1-BIO Manguinhos.

Foram excluídos os pacientes que não concordaram em participar do estudo, os menores de 18 anos, gestantes, aqueles com dietas vegetarianas estritas e os que apresentavam comorbidades como neoplasias, tuberculose, diabetes em uso da medicação metformina, alcoolismo crônico, ou estavam em uso de substâncias que alteram o metabolismo da vitamina B12 e do ácido fólico, a citar: sulfametoxazol-trimetoprim, medicação antifúngica, quimioterápicos, barbitúricos e anticoncepcionais, e ainda os que estavam em uso de vitamina B12 e ácido fólico.

Com relação ao uso de ARV durante a pesquisa, todos os medicamentos estão discriminados no quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição dos medicamentos do esquema atual de antirretrovirais, segundo os grupos estudados.

G1	G2	G3
Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Didanosina (DDI), Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), Lopinavir (LPV), Ritonavir (RTV), Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Atazanavir (ATV), Indinavir (IDV).	Lamivudina (3TC), Estavudina (d4T), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Ritonavir (RTV), Atazanavir (ATV), Saquinavir (SQV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Enfuvirtide (T20), Raltegravir (RAL), Maraviroque.	Nenhum

3.2.4 – Grupos de estudo

Foram constituídos os seguintes grupos de estudo:

- grupo 1 (G1): 55 pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV com AZT;
- grupo 2 (G2): 23 pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV sem AZT;
- grupo 3 (G3): 32 pacientes infectados pelo HIV sem uso de TARV.

3.2.5 – Dosagens de vitamina B12 e ácido fólico

Para realização destes exames foram coletados 10 mL de sangue em tubo seco em sistema “vacutainer”. Os valores de ácido fólico foram expressos em ng/mL com valores normais de 3,7 a 9,57 ng/mL e os valores de vitamina B12 expressos em pg/mL, sendo considerados valores normais aqueles entre 193 e 982 pg/mL. Estas dosagens foram realizadas no Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Maringá.

A técnica utilizada para dosagem de vitamina B12 e ácido fólico foi a quimioluminescência através do sistema *IMMULITE 2000 produtos DPC MEDLAB*. O IMMULITE 2000 é um analisador automatizado, instrumento de acesso randômico dedicado à realização de imunoensaios quimioluminescentes. Os ensaios por quimioluminescência de vitamina B12 e ácido fólico foram realizados por ligantes competitivos em fase sólida. No ensaio de vitamina B12 as amostras de soro ou plasma foram pré-tratadas quimicamente em um ciclo automatizado para liberar a vitamina B12 das proteínas ligantes. Uma alíquota desta amostra, o fator intrínseco suíno HIF e o anticorpo monoclonal marcado com fosfatase alcalina anti-HIF (anti-HIF MAb) foram introduzidos no tubo de reação, que continha a pérola recoberta por

vitamina B12. A vitamina B12 do paciente e a vitamina B12 da pérola competem pelo HIF. Uma fração da enzima marcada no anti-HIF liga-se à vitamina B12 da pérola. O substrato quimioluminescente é adicionado e hidrolisado na presença da enzima marcada. Esta reação gera um resultado que está inversamente relacionado com a concentração de vitamina B12 da amostra do paciente.

No ensaio de ácido fólico as amostras de soro, plasma ou sangue total requerem diluição manual com solução de ácido ascórbico. Uma alíquota da amostra pré-tratada, folato marcado com ligante e proteína ligante de folato FBP foram adicionados ao tubo de reação que continha a pérola recoberta com anticorpo monoclonal antiproteína ligante de folato (anti-FBP MAb). O folato da amostra do paciente compete com o folato marcado pelo FBP e o complexo formado marcado ligante + FBP da pérola. A fosfatase alcalina marcada com antiligante foi adicionada e ligada ao folato marcado, no complexo imobilizado na pérola. A adição do substrato inicia uma reação quimioluminescente, gerando um resultado inversamente proporcional à concentração de folato na amostra de paciente. O IMMULITE 2000 é totalmente automatizado em relação à amostra clínica e ao manuseio de reagente, incubação, lavagem e adição de substrato. A emissão de luz é detectada por um tubo fotomultiplicador e os relatórios impressos para cada amostra são gerados por um sistema computadorizado integrado ao equipamento⁽⁶⁸⁾.

3.2.6 – Hemograma

O hemograma foi realizado pela técnica de automação MORIBX-ABX-PENTRA DS120 no Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Maringá, na rotina

do atendimento a doentes com infecção pelo HIV/Aids no Serviço. Foram coletados 4 mL de sangue em tubo com anticoagulante.

Os valores normais de hemoglobina variam conforme a faixa etária, sendo considerados normais para as mulheres adultas valores de 11,7 a 16,0 g/dL, e para os homens adultos, de 12,8 a 17,8 g/dL. Neste trabalho se admitiu anemia quando os valores de hemoglobina eram menores que 12g/dL.

Os valores considerados normais de VCM na técnica utilizada são de 84 a 95 fl, mas neste trabalho se adotam valores acima de 100 fl como macrocitose.

Foi realizada busca em registros médicos de exame de hemoglobina e de VCMs anteriores à pesquisa, para fins de comparação com a dosagem realizada durante a pesquisa.

3.2.7 – Contagem de linfócitos T CD4+

A determinação quantitativa de linfócitos da subpopulação de linfócitos T com marcador CD4+ foi realizada pela técnica de citometria de fluxo, com emprego do “Coulter Monoclonal, Antibodis, Reagents”. Foram coletados 5 mL de sangue venoso com EDTA (2mg/1ml de sangue), com auxílio do sistema “vacutainer”. A amostra de sangue foi mantida à temperatura ambiente e analisada até 24 horas após a coleta. Os resultados foram apresentados em número absoluto e número relativo de linfócitos T CD4+ por mm³ de sangue.

A contagem de linfócitos T CD4+ foi obtida no laboratório, no mesmo momento da coleta dos outros exames laboratoriais para a pesquisa, e enviada ao laboratório de referência, Laboratório Central do Paraná (LACEN), onde foram realizados esses exames.

3.2.8 – Determinação da carga viral plasmática do HIV

A determinação da carga viral plasmática do HIV foi realizada pela técnica de branched-DNA (b-DNA), que faz a quantificação direta do vírus através da ampliação do sinal emitido pelo ácido nucleico. Foram coletados 5 mL de sangue venoso com EDTA (2 mg/1 mL de sangue), com auxílio do sistema “vacutainer”. O plasma foi separado por centrifugação (1000Xg durante 10 a 15 minutos).

Assim como a contagem de linfócitos T CD4+, a amostra para determinação da carga viral plasmática do HIV foi obtida no mesmo momento da coleta dos outros exames laboratoriais para a pesquisa, e o material foi coletado no ambulatório e enviado ao laboratório de referência, LACEN, onde foram realizados os exames.

Os resultados foram apresentados em números absolutos e logaritmo de base 10 de cópias de RNA do vírus por milímetro cúbico de sangue.

3.2.9 – Análise estatística

Para análise estatística foram realizados a exploração da distribuição probabilística por meio do teste de Shapiro-Wilk, o resumo descritivo em medianas e quartis, o teste de qui-quadrado para duas amostras independentes, o teste de Mann-Whitney para amostras independentes, o teste exato de Fisher, o teste de Kruskal-Wallis para grupos independentes, seguindo-se o teste de Dunn para comparações múltiplas. Diferenças foram consideradas significativas se p-valor <0,05.

3.2.10 – Aprovação do Comitê de Ética

Este estudo foi submetido à análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ingá - UNINGÁ Maringá–PR, recebendo parecer favorável no dia 29/07/2008.

4 – RESULTADOS

4.1 – Caracterização da casuística quanto à idade e gênero

A amostra foi composta por 110 portadores de infecção pelo HIV ou aids. O total de indivíduos foi dividido em três grupos, a saber: 55 no G1 (50,0%), 23 no G2 (20,9%) e 32 indivíduos no G3 (29,1%).

A mediana da idade em G1 foi de 41; a de G2, 45; e a de G3, 36 anos. Houve diferença estatística significativa entre os grupos, pois a mediana de G3 foi menor do que as de G1 e G2 ($p < 0,001$). Esses dados podem ser observados na tabela 01.

Tabela 01 – Mediana da idade dos 110 pacientes infectados pelo HIV em cada grupo de estudo.

	G1	G2	G3	p ^(*)
Idade (anos)	41 (35 ; 48)	45 (39 ; 55)	36 (30,2 ; 41,7)	< 0,001

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

(*) Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes

G3<G1=G2 ($p < 0,05$ – Teste de Dunn para comparações múltiplas)

Segundo o gênero, os grupos apresentaram-se pareados, com leve predominância do sexo masculino no G2. No entanto, não houve diferença

estatística significativa na comparação entre os grupos ($p>0,05$), conforme mostra a tabela 02.

Tabela 02 – Coeficiente de prevalência dos 110 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com o gênero e os grupos estudados.

Gênero	Grupo						p(*)
	G1		G2		G3		
	n	%	n	%	n	%	
Feminino	27	49,1	9	39,1	16	50,0	
Masculino	28	50,9	14	60,9	16	50,0	
Total	55	100,0	23	100,0	32	100,0	> 0,05

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

(*) Teste de Qui-quadrado: $p>0,05$

4.2 – Caracterização da casuística quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e tempo de uso de antirretrovirais

Quanto ao tempo de diagnóstico do HIV, o G1 apresentou mediana de cinco anos, variando de dois (1º quartil) a nove (3º quartil); o G2 apresentou mediana de sete anos, variando de quatro a onze; e o G3 apresentou mediana de três, variando de um a cinco, com diferença estatística significativa entre eles ($p<0,001$), conforme mostrado na tabela 03.

Tabela 03 – Mediana do tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, em anos, dos 110 pacientes, de acordo com os grupos de estudo

	G1	G2	G3	p ^(*)
Tempo de diagnóstico	5,0 (2,0; 9,0)	7,0 (4,0 ; 11,0)	3,0 (1,0 ; 5,0)	< 0,001

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

(*) Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes

G3<G1=G2 (p<0,001 – Teste de Dunn para comparações múltiplas)

Na análise dos grupos em relação ao tempo de uso de TARV, houve tendência a diferença estatística entre eles, conforme mostra a tabela 04. Os indivíduos do G1 tinham mediana de três anos e meio, variando de um a sete anos, e os do G2 apresentavam mediana de sete anos de uso de TARV, variando de quatro a oito (p=0,052).

Tabela 04 – Mediana do tempo de uso de terapia antirretroviral (TARV), em anos, dos 110 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com os grupos estudados

	G1	G2	p ^(*)
Tempo de uso de TARV	3,5 (1,0; 6,5)	7,0 (4,0 ; 7,5)	0,052

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

(*) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes: p=0,052

4.3 - Caracterização da casuística quanto às contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática do HIV

Os valores correspondentes às contagens de linfócitos T CD4+ estão apresentados na tabela 05. Não houve diferença estatística significativa na comparação dos dados encontrados nos três grupos ($p=0,270$); mas houve predomínio (superior a 69%) de indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+ superior ou igual a 350 células/mm³ em cada um dos grupos estudados. Observou-se, ainda, baixo percentual de pacientes com contagem de linfócitos CD4+ menor que 200 células/mm³ nos três grupos.

Tabela 05 - Distribuição de 109 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com as contagens de linfócitos T CD4+ por mm³ e os grupos estudados

CD4	Grupo					
	G1		G2		G3	
	n	%	n	%	n	%
≤200	5	9,1	1	4,3	3	9,7
201-350	12	21,8	6	26,1	6	19,4
≥351	38	69,1	16	69,6	22	71,0
Total	55	100,0	23	100,0	31	100,0
Estatística Calculada		Nível de Significância			Comentário	
Kruskal-Wallis		$p=0,270$			G1=G2=G3	

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

A determinação da carga viral plasmática do HIV está apresentada na tabela 06. Ao se considerar a porcentagem de indivíduos com carga viral indetectável em cada grupo, observaram-se 72,2% de indivíduos no G1, 60,9% no G2 e 3,2% no G3, apresentando diferença estatisticamente significativa na comparação de G1 e G2 em relação a G3 ($p<0,001$).

Tabela 06 - Distribuição de 108 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com a carga viral plasmática, se abaixo ou acima do limite mínimo de detecção, e os grupos estudados

Carga viral	Grupo					
	G1		G2		G3	
	n	%	n	%	n	%
CV < Lim. Mínimo	39	72,2	14	60,9	1	3,2
CV > Lim. Mínimo	15	27,8	9	39,1	30	96,8
Total	54	100,0	23	100	31	100,0
Estatística calculada	Nível de Significância				Comentário	
Teste de Fischer	$p<0,001$				G1=G2>G3	

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

4.4 - Caracterização da casuística quanto às dosagens de ácido fólico e vitamina B12

A distribuição dos indivíduos em relação às dosagens de ácido fólico está apresentada na tabela 07. O percentual de indivíduos com dosagens menores que o limite mínimo de detecção (3,7 ng/mL) correspondeu a 5,5% no G1, 4,3% no G2 e 6,3% no G3. Apresentaram valores normais de ácido fólico, 31 (56,4%) indivíduos de G1, 16 (69,6%) de G2 e 20 (62,5%) de G3. Proporções de 38,2% no G1, 26,1% no G2 e 31,3% no G3 apresentaram dosagens de ácido fólico acima do valor normal. Na comparação entre os grupos, no entanto, não houve diferença estatística significativa em relação às dosagens de ácido fólico ($p=0,956$).

Tabela 07 - Distribuição dos 110 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com os níveis de ácido fólico, em ng/mL

Ácido Fólico	Grupo					
	G1		G2		G3	
	n	%	n	%	n	%
<3,7	3	5,5	1	4,3	2	6,3
3,7-9,57	31	56,4	16	69,6	20	62,5
>9,57	21	38,2	6	26,1	10	31,3
Total	55	100,0	23	100,0	32	100,0
Estatística calculada			Nível de significância		Comentário	
Kruskal-Wallis			$p=0,956$		G1=G2=G3	

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

A distribuição dos indivíduos quanto aos níveis séricos de vitamina B12 está apresentada na tabela 08. Houve diferença estatística significativa na comparação entre o G1 e o G3 quando comparados ao G2 ($p=0,008$), e os grupos G1 e G3 não apresentaram diferença estatística entre si ($p>0,05$). Observou-se que 23 (41,8%) indivíduos do G1, cinco (21,7%) do G2 e 13 (40,6%) do G3 apresentavam dosagem de vitamina B12 inferior ao limite de normalidade; 32 (58,2%) do G1, 17 (73,9%) do G2 e 19 (59,4%) do G3 apresentam essas dosagens dentro do limite de normalidade; e, apenas um (4,3%) dos pacientes de G3 apresentou níveis séricos de vitamina B12 aumentados.

Tabela 08 - Distribuição dos 110 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com os níveis séricos de vitamina B12, em pg/mL

Vitamina B12	Grupo					
	G1		G2		G3	
	n	%	n	%	n	%
< 150	23	41,8	5	21,7	13	40,6
150-982	32	58,2	17	73,9	19	59,4
>982	0	0	1	4,3	0	0
Total	55	100,0	23	100,0	32	100,0
Estatística calculada		Nível de significância			Comentário	
		$p=0,008$			G1,G3<G2	
Kruskal-Wallis		$p>0,05$			G1=G3	

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

4.5 - Caracterização da casuística quanto à dosagem de hemoglobina sérica, atual e anterior

A distribuição dos indivíduos quanto aos níveis de hemoglobina antes e no momento atual deste estudo está mostrada na tabela 09. Os grupos estudados em relação aos níveis baixos de hemoglobina (<12g/dL) e a níveis normais de hemoglobina ou, seja, acima de 12g/dL, no momento atual não mostraram diferença estatística significativa na comparação entre eles, sendo a distribuição no G1 igual à do G2 e à do G3 ($p=0,584$). O G1 apresentou 10 indivíduos (18,2%) com níveis de hemoglobina inferiores ao limite de normalidade (12g/dL), o G2, 4 indivíduos (17,4%) e o G3, 1 indivíduo (3,1%). Em relação aos níveis de hemoglobina superiores ao valor normal (12g/dL), o G1 apresentou 45 indivíduos (81,8%), o G2 19 indivíduos (82,6%) e o G3 31 indivíduos (96,9%).

Os grupos estudados apresentaram diferença estatística significativa na comparação entre si no que se refere aos níveis de hemoglobina anteriores à pesquisa ($p=0,004$), tanto para valores acima quanto abaixo da normalidade. Em relação aos níveis baixos de hemoglobina (<12g/dL), o G1 apresentou 15 indivíduos (28,3%), o G2 5 indivíduos (21,7%) e o G3 apresentou 1 indivíduo (4%). Em relação aos níveis normais de hemoglobina (>12g/dL), o G1 apresentou 38 indivíduos (71,7%), o G2 18 indivíduos (78,3%) e o G3 24 indivíduos (96%).

Tabela 09 - Distribuição de 110 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com os níveis de hemoglobina atuais e anteriores à pesquisa, em g/dL

		Grupo					
		G1		G2		G3	
		n	%	n	%	n	%
Hemoglobina atual	<12	10	18,2	4	17,4	1	3,1
	>12	45	81,8	19	82,6	31	96,9
	Total	55	100	23	100	32	100

Hemoglobina anterior	<12	15	28,3	5	21,7	1	4
	>12	38	71,7	18	78,3	24	96
	Total	53	100	23	100	25	100

Estatística Calculada		Nível de Significância	Comentário
Hemoglobina atual	Kruskal-Wallis	p=0,584	G1=G2=G3
Hemoglobina anterior	Kruskal-Wallis	p=0,004	G1≠G2≠G3

G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT;

G3: pacientes sem uso de TARV

4.6 - Caracterização da casuística quanto à dosagem do volume corpuscular médio, atual e anterior ao início do estudo

A distribuição dos indivíduos quanto às dosagens do VCM antes e no momento atual deste estudo está mostrada na tabela 10. Os grupos estudados em relação aos níveis baixos de VCM (<100 fl), no momento atual, mostraram-se com

distribuição de 21 indivíduos (40,4%) no G1, 13 indivíduos (59,1%) no G2 e todos os 28 indivíduos do G3 (100%).

Quanto aos níveis de VCM superiores a 100 fl, o G1 apresentou 31 indivíduos (59,6%), o G2 9 indivíduos (40,9%) e o G3, nenhum indivíduo.

Esses grupos apresentaram diferença estatística significativa quando comparados entre si, sendo que os níveis de VCM foram maiores no G1 se comparado ao G2 ($p < 0,05$) e no G1 em relação ao G3 ($p < 0,001$), no momento atual.

Quanto ao VCM anterior ao início da pesquisa, apresentaram-se com valores de VCM abaixo de 100 fl 42 indivíduos (79,2%) do G1, 13 indivíduos do G2 (56,5%) e todos os 25 indivíduos do G3 (100%).

Em relação aos indivíduos com valores de VCM acima de 100 fl, o G1 apresentou 11 (20,8%), o G2 apresentou 10 (43,5%) e o G3, nenhum indivíduo.

Os grupos não apresentaram diferença estatística significativa entre eles ($p = 0,270$) quanto aos valores de VCM anteriores ao estudo.

Tabela 10 - Distribuição dos 102 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com o VCM atual e prévio à pesquisa, em fantolitos

		Grupo					
		G1		G2		G3	
		n	%	n	%	n	%
VCM Atual	<100	21	40,4	13	59,1	28	100
	≥100	31	59,6	9	40,9	0	0
	Total	52	100	22	100	28	100

VCM Anterior	<100	42	79,2	13	56,5	25	100
	≥100	11	20,8	10	43,5	0	0
	Total	53	100	23	100	25	100

Estatística calculada		Nível de significância		Comentário
		p<0,05		G1≠G3
VCM Atual	Kruskal-Wallis	p<0,001		G2≠G3
VCM Anterior	Kruskal-Wallis	p=0,270		G1=G2=G3

VCM: volume corpuscular médio; G1: pacientes em uso de TARV com AZT; G2: pacientes em uso de TARV sem AZT; G3: pacientes sem uso de TARV

5- DISCUSSÃO

Cento e dez indivíduos foram divididos em três grupos de estudo, sendo que 55 fizeram uso de antirretrovirais incluindo o uso de AZT, 23 usaram algum tipo de antirretroviral, desde que não incluísse AZT e 32 não fizeram uso de antirretrovirais, pois não havia indicação médica para fazê-lo.

Para análise dos dados laboratoriais realizados no presente estudo, ou seja, dosagens séricas de hemoglobina, VCM, ácido fólico e vitamina B12, foram excluídos os indivíduos que apresentavam comorbidades, tais como, infecções oportunistas, que pudessem, por si só ou pelo tipo de tratamento utilizado, prejudicar a avaliação dos resultados. A única exceção a ser ressaltada é o consumo moderado de álcool, excluindo-se da pesquisa apenas aqueles que se julgavam etilistas crônicos ou que alegavam uso abusivo semanal de bebida alcoólica. No entanto, o viés de quantificação pelos entrevistados pode existir e sugerir que o uso de álcool possa, porventura, influenciar na interpretação dos dados, porém deve-se considerar que esse fato teria acontecido em todos os grupos, sem diferenciação.

No presente estudo, a variação das idades dos indivíduos em cada grupo apresentou-se na faixa etária de 30 a 55 anos, dados esses semelhantes aos descritos no Boletim Epidemiológico de DST e Aids do Ministério da Saúde do Brasil e UNAIDS, ambos de 2007. Estudos realizados por Araújo *et al*⁽⁶⁹⁾, em centro de testagem e acompanhamento em Campos de Goytacazes, no estado do Rio de Janeiro entre 2001 e 2002, compreenderam 7.386 indivíduos, predominantemente na faixa etária entre 35 e 45 anos para os homens e, um pouco mais avançada, entre 45 e 64 anos, para as mulheres. Santos *et al*⁽⁷⁰⁾,

também, encontraram os maiores coeficientes de incidência em indivíduos de 30 a 39 anos, sendo que tanto o número de casos como o de óbitos apresentou ligeiro aumento nas idades mais avançadas. No Brasil, a proporção de indivíduos com mais de 50 anos passou de 6,2% na década de 1980 para 9,4% em 2003, mantendo-se em 9,1% até junho de 2007⁽⁶⁾. Segundo os dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) da Secretaria de Saúde do Município de Maringá-PR, Setor de Vigilância em Saúde, a estratificação dos novos casos notificados em 2008 encontrou-se, predominantemente, na faixa etária de 20 a 49 anos (90,3%) e apenas 6,4% acima de 50 anos⁽⁹⁾.

Os resultados da presente casuística demonstraram homogeneidade entre os grupos, quanto ao gênero, com razão entre homens e mulheres de 1,1:1. No Brasil, essa relação tem sido de 1,5:1 a partir de 2002, muito inferior aos dados de 1986, cuja razão era de 15,1 homens para cada mulher infectada. Todos esses dados demonstram a característica atual de feminização da epidemia de aids no país⁽⁶⁾.

Os pacientes com aids se beneficiam, atualmente, do tratamento ARV, que é capaz de reduzir a progressão da doença e da mortalidade com melhora da função imunológica decorrente do controle da replicação viral⁽⁷¹⁾. O TARV deve ter início quando há progressão da infecção pelo HIV, evoluindo com manifestações clínicas e/ou laboratoriais da aids⁽¹⁾.

Para os pacientes em uso de TARV é esperada maior sobrevida⁽⁷²⁾, o que na casuística apresentada foi observada nos grupos 1 e 2, ou seja, naqueles que faziam tratamento medicamentoso e que, também, tinham tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV muito maior do que no grupo, ainda, sem

indicação de tratamento. Pode ser explicado, porém, que os pacientes sem indicação de TARV tiveram seu diagnóstico realizado mais precocemente e há menos tempo, com média de três anos, considerando que a queda na contagem de linfócitos T CD4+, que demonstra evolução da doença, é, também, critério de indicação de tratamento em indivíduos assintomáticos⁽⁷³⁾.

O tempo médio de tratamento com o uso de TARV dos indivíduos do grupo que incluía o AZT (G1) em seu esquema foi de três anos e meio, enquanto no grupo de pacientes em uso de TARV sem AZT, esse tempo foi de sete anos, em média. O AZT, além de ter sido a primeira droga disponível para uso clínico em doentes com aids, foi, também, utilizado por anos como monoterapia, dupla terapia e fazendo parte dos esquemas tríplices de escolha até os dias atuais^(1, 20, 74). Dessa forma, os doentes do grupo sem AZT, provavelmente, tiveram essa droga substituída por alguma razão ao longo do tempo de tratamento, seja por intolerância, toxicidade, resistência, entre outras⁽¹⁾.

No presente estudo, 69,1% do total de indivíduos apresentava contagens de linfócitos T CD4+ elevadas, na faixa acima de 350 células/mm³, não havendo diferença entre os três grupos. Aqueles indivíduos em uso de TARV, com ou sem AZT, apresentam provável elevação da contagem linfócitos T CD4+ devido ao uso correto e prolongado da terapia, com recuperação parcial dessas células, demonstrando ausência de indicação terapêutica para o G3. Praticamente, o mesmo percentual (68,8%) dos doentes, apresentava carga viral plasmática do HIV abaixo do limite mínimo de detecção, ou seja, boa resposta virológica ao TARV, para os grupos com tratamento.

No Brasil, não há recomendação atual para início do TARV em pacientes assintomáticos quando os níveis de linfócitos T CD4+ se encontram acima de 350 células/mm³, exceto nos casos de co-infecção pelo vírus da hepatite B ou C, pacientes com idade acima de 55 anos, doença cardiovascular reconhecida, nefropatia por HIV, neoplasias (incluindo as não definidoras de aids), gestantes ou carga viral acima de 100.000 cópias/mL⁽⁷³⁾.

Vários autores^(71, 75, 76, 77, 78, 79) têm mostrado queda nos níveis de carga viral plasmática e aumento nas contagens de linfócitos T CD4+ após o uso de TARV em estudos com grande número de indivíduos, com restauração parcial da imunidade, demonstrando tanto eficácia, quanto segurança na prescrição desses medicamentos.

O estágio crônico e tardio da infecção pelo HIV, quando acompanhado por nutrição inadequada e má absorção de micronutrientes, pode levar à deficiência calórico-proteica e distúrbios metabólicos, destacando-se a deficiência do ácido fólico e de vitamina B12. A deficiência de vitamina B12 ocorre em 10,0% a 39,0% e a deficiência de folato, por má-absorção do ácido fólico, em 57,0% a 64,0% dos infectados pelo HIV^(80, 81, 82, 83).

No presente trabalho, concentrações de ácido fólico foram dosadas em portadores de HIV, cuja análise dos resultados não demonstrou diferença estatística na proporção de indivíduos com níveis baixos, normais ou altos, entre os grupos, conforme o uso ou não de ARV, mesmo com a utilização de esquemas contendo AZT. Porém, a maioria dos pacientes apresentava os níveis séricos de ácido fólico dentro do limite da normalidade e, apenas a minoria de cada grupo apresentava deficiência de folato, que não se correlacionava com o uso de TARV.

Com relação às dosagens séricas de vitamina B12, os dados encontrados no presente estudo, mostraram que a maioria dos indivíduos apresentava níveis normais da vitamina, sendo, principalmente, os do grupo que usava TARV sem AZT. Nos grupos estudados, boa parte dos indivíduos, mais de 40,0%, apresentava-se com deficiência de vitamina B12, nos grupos em uso de TARV incluindo AZT e naqueles sem uso de TARV e, que no último caso, tinham menos tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV. Apesar do uso prolongado de TARV no presente trabalho, incluindo AZT, não foi possível estabelecer essas medicações como causa de deficiência de vitamina B12, bem como não pode ser relacionada à macrocitose ou à anemia.

Remacha *et al*⁽⁸⁴⁾, em estudo sobre o papel da homocisteína no metabolismo da vitamina B12, observaram que a baixa concentração dessa vitamina e de folato ocorreram em 20,0% e 10,0%, respectivamente, dos pacientes infectados pelo HIV. Esses autores observaram, ainda, que os níveis de ácido fólico dos pacientes que estavam em uso de TARV não apresentaram diferença estatística se comparados ao grupo sem TARV, resultados semelhantes aos mostrados no presente estudo. No entanto, a introdução de TARV esteve relacionada à menor deficiência de vitamina B12, além desse grupo apresentar maior prevalência de hiperhomocisteinemia, o qual é considerado fator de risco cardiovascular independente^(85, 86). Destacaram, também, que a baixa concentração de vitamina B12 e a deficiência de folato poderiam ser indicador de progressão da doença em indivíduos infectados pelo HIV.

Malavazi *et al*⁽⁸⁶⁾, estudaram o polimorfismo do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e as concentrações de folato e

vitamina B12 em relação ao perfil imunológico de pacientes portadores do HIV e em uso de TARV, em relação à carência desses nutrientes e a hiperhomocisteinemia. Esses autores demonstraram que a determinação, tanto de folato, quanto de vitamina B12, encontravam-se dentro da normalidade, porém próximos de seus limites inferiores, independentemente de usarem ou não TARV. No entanto, não foi detectada variabilidade da mutação MTHFR C677T ou da A1298C entre os indivíduos estudados.

Malavazi et al.⁽⁸⁶⁾ citam, ainda, que os valores diminuídos de vitamina B12 detectados anteriormente ocorriam em qualquer estágio da infecção pelo HIV, sendo eles causados principalmente por anormalidades das proteínas ligantes da vitamina B12, como a transcobalamina⁽⁸⁰⁾. Entretanto, um importante ponto neste sentido deve ser considerado, pois a maioria dos trabalhos que indicavam que valores diminuídos, tanto de vitamina B12, quanto de folato no portador de HIV decorriam, principalmente, da própria infecção e/ou do seu perfil nutricional alterado pelo curso da doença, não fazendo, portanto, nenhuma alusão a um possível efeito da TARV. A maioria destes trabalhos, entretanto, foi publicada em momentos nos quais os modelos terapêuticos eram menos eficazes com terapia dupla com inibidores de transcriptase reversa apenas, ou no início da introdução dos consensos terapêuticos com inibidores de protease⁽⁸⁶⁾.

Uma das complicações mais freqüentes do uso da TARV é a anemia detectada laboratorialmente. Clinicamente, as manifestações da anemia em pacientes infectados pelo HIV não diferem das encontradas naqueles não infectados⁽⁵⁶⁾. Embora sejam múltiplas as etiologias, a maioria apresenta anemia de doença crônica, que é usualmente normocrômica e normocítica,

apesar de haver evidências de macrocitose em indivíduos em uso de TARV, principalmente, com zidovudina e estavudina.

Montessori *et al*⁽²⁵⁾ estudaram os efeitos adversos da TARV em indivíduos infectados pelo HIV, e correlacionaram o AZT com a ocorrência de anemia.

Deschamps *et. al.*⁽⁸⁷⁾, em estudo realizado no Haiti, região de baixas condições socioeconômicas e que não apresenta política pública para tratamento da infecção pelo HIV, encontraram rápida progressão da doença, com média de 5,2 a 6,9 anos desde a soroconversão até a morte. Os autores atribuíram essa evolução, principalmente, à desnutrição e altas taxas de doenças infecciosas associadas, tais como, tuberculose. Além disso, tanto as ocorrências de anemia como de deficiência de ferro estiveram relacionadas com má evolução e progressão da doença.

Os valores de hemoglobina obtidos no presente trabalho não foram diferentes entre os grupos, não sendo possível a caracterização de anemia. No entanto, 17,9% da população em tratamento com TARV apresentavam valores de hemoglobina abaixo do valor normal considerado na pesquisa (12g/dL), em comparação a 3,1% dos que não estavam em tratamento no momento atual. Clinicamente, esses pacientes encontravam-se assintomáticos, inclusive aqueles em uso de TARV.

A anemia, entretanto, é comum em indivíduos infectados pelo HIV ocorrendo em aproximadamente 30,0% dos assintomáticos e 60,0% a 70,0% daqueles com aids, e está relacionada com a qualidade de vida e sobrevida dos mesmos⁽⁷²⁾. Semba *et al*⁽²⁷⁾, examinando os riscos de anemia na era pré e pós TARV, demonstraram que o uso prolongado da medicação foi um fator de

resolução da anemia após 6 meses de seu uso e com significativa proteção contra a anemia após 12 meses. Berhane *et al*⁽²⁹⁾, em estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos da América sobre o impacto da TARV na anemia, encontraram que esta é um fator de risco independente na redução de sobrevida em mulheres infectadas pelo HIV e, além disso, também, correlacionaram o uso de TARV com a melhora da anemia e como fator protetor para ocorrência da anemia, quando seu uso era por período superior à 12 meses.

Mocroft *et al*⁽⁸⁸⁾, em estudo prospectivo realizado na Europa, descreveram as taxas de anemia precedendo a TARV em indivíduos infectados pelo HIV da seguinte maneira: 64,0% apresentavam anemia, 34,5% não apresentavam anemia e 1,5% apresentavam anemia grave. Após a introdução da TARV, os autores detectaram anemia em 45,6%, ausência de anemia em 53,8% e anemia grave em apenas 0,6% dos indivíduos após doze meses de tratamento, podendo, também, correlacionar o fator protetor da TARV em relação à anemia.

No presente estudo, os valores de hemoglobina anteriores à pesquisa demonstraram que os pacientes que já estavam em uso de TARV com AZT se encontravam com níveis menores de hemoglobina, quando comparados ao grupo com TARV sem AZT, e este com níveis menores em comparação aos que não usavam TARV. Em todos os grupos notou-se discreto aumento dos níveis de hemoglobina ao se comparar as dosagens anteriores à pesquisa e as atuais.

Alguns autores^(61, 86) citam o uso de TARV, especialmente do AZT, como causa da macrocitose. A macrocitose ocorre por diminuição do tempo do

ciclo de divisão da célula, produzindo células ampliadas⁽³⁸⁾. No presente estudo, indivíduos em uso de TARV com AZT apresentaram valores de VCM significativamente maiores do que os indivíduos em uso de TARV sem AZT e, inclusive, quando comparados àqueles infectados pelo HIV sem TARV. Embora o grupo de indivíduos com TARV com AZT tenha apresentado maiores níveis de macrocitose do que o grupo de TARV sem AZT, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. Sabe-se que outros antirretrovirais, principalmente, a estavudina, podem, também, causar macrocitose, o que não foi diferenciado no presente estudo, pois no grupo em uso de TARV sem AZT não houve identificação de todas as drogas ou esquemas utilizados⁽⁶²⁾.

Genné e Sudre⁽⁶²⁾, ao estudarem causas de macrocitose em pacientes infectados pelo HIV não tratados com AZT, concluíram que os níveis de ácido fólico e vitamina B12 não se correlacionavam com a macrocitose, dados que foram semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Volberding *et al*⁽⁸⁹⁾, publicaram em 1990 estudo sobre a segurança e eficácia do uso de AZT em 1.338 indivíduos HIV positivos sem sintomatologia de aids e correlacionaram os níveis de AZT e VCM com um grupo placebo e encontraram níveis aumentados de VCM após 20 semanas do início da terapia com AZT.

Genné e Sudre⁽⁶²⁾ encontraram aumento de VCM em pacientes em uso de estavudina, que demonstrou ser um fator isolado de macrocitose, não estando, porém, associado à ocorrência de anemia como se observa com o uso de AZT. Os autores assinalaram, ainda, que o aparecimento da macrocitose é mais precoce em pacientes tratados com AZT nos primeiros

meses de tratamento, e que esse dado pode ser também, fator preditor de adesão ao tratamento.

Richman *et al*⁽⁶¹⁾, em estudo duplo-cego, placebo-controlado, sobre a macrocitose como indicador de adesão ao tratamento dos pacientes infectados pelo HIV em uso de AZT, demonstraram grande incidência de macrocitose, em 100 dos 145 indivíduos analisados, com valores de VCM maiores que 110 fl, contra a ausência de macrocitose observada no grupo placebo. Romanneli *et al*⁽³⁸⁾ estudaram 71 pacientes infectados pelo HIV recebendo AZT e 93 sem uso de AZT e correlacionaram o AZT como responsável pelo aumento nos valores de VCM caracterizando macrocitose.

É interessante chamar atenção para um dado do presente estudo, ao se avaliar as dosagens de hemoglobina sérica e macrocitose, prévias e no momento do estudo. Enquanto houve redução do número de pacientes com anemia durante o estudo, em sentido inverso, houve aumento do número de indivíduos que apresentavam macrocitose no mesmo período, quando comparado com os dados anteriores ao estudo. Apesar da ocorrência de macrocitose na maioria dos indivíduos em uso de TARV com AZT e quase metade daqueles com TARV sem AZT, não foi possível relacioná-la ao uso das medicações.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da TARV altamente eficaz atualmente vigente propicia controle da doença com atraso no início das manifestações clínicas e aumento da sobrevivência de pacientes portadores do HIV como pode ser observada na amostra estudada.

A ocorrência de macrocitose no grupo de indivíduos em uso de TARV com AZT foi de 59,6%, naqueles em uso de TARV sem AZT foi de 40,9%, não havendo, porém, diferença na comparação entre os grupos. Não se observou macrocitose entre os indivíduos sem uso de TARV.

Embora o uso de ARV, especialmente o AZT e o d4T, sugira ser fator causador de macrocitose, isso não foi confirmado nesse estudo, e ela pode ter ocorrido por outras etiologias não definidas, apesar do uso de TARV.

A deficiência de vitamina B12 esteve presente em aproximadamente 1/3 dos indivíduos estudados e os níveis de ácido fólico apresentaram-se dentro dos limites da normalidade na maior parte da amostra. Dessa forma, nenhuma das duas alterações encontradas pode ser considerada causadora de macrocitose, ou esteve relacionada ao uso de TARV.

Certamente, outros estudos devem ser realizados na tentativa de encontrar as causas de macrocitose em doentes com aids ou relacioná-la às deficiências de vitamina B12 e/ou ácido fólico, que, eventualmente, podem atuar como complicadores de anemia ou macrocitose na vigência de terapia antirretroviral.

REFERÊNCIAS

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília; 2006.
- 2- Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981 Jun 5;30(21):250-2.
- 3- Keet IPM, Krol A, Klein MR, Vaugelers P, Wit J, Roos M, et al. Characteristics of long-term asymptomatic infection with human immunodeficiency virus type 1 in men with normal and low CD4+cell counts. J Infect Dis. 1994 Jun;169(6):1236-43.
- 4- Guedes, Claudia de Lello Courtouké. Identificação de tendências evolutivas de marcadores de replicação viral e do status imunológico de pacientes vivendo com HIV: impacto da terapia anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.
- 5- Lifson AR, Halcón LL. Substance abuse and high-risk needle-related behaviors among homeless youth in Minneapolis: implications for prevention. J Urban Health. 2001 Dec;78(4):690-8.

- 6- Boletim Epidemiológico AIDS. Ano IV, nº 1, julho a dezembro de 2006/ janeiro a junho de 2007. Acessado em www.aids.gov.br em 02/06/2009.
- 7- Global summary of HIV/AIDS epidemic – december 2006. [Base de dados na Internet] Unaid/World Health Organisation. Genebra, 2007. Disponível em www.unaids.org. Acessado em 23 de maio de 2007.
- 8- Boletim Epidemiológico AIDS. Ano V, nº 1, julho a dezembro de 2007/ janeiro a julho de 2008. Acessado em www.aids.gov.br em 10/01/2010.
- 9- SINAN – Secretaria de Vigilância em Saúde banco de dados do Município de Maringá – PR. Perfil Epidemiológico de AIDS em Maringá nos anos de 2007 e 2008, acessado em 06/10/2008.
- 10- Brito AC, Swarcwald C. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. Rev Soc Bras Med Trop. [online]. 2001;34(2):207-7.
- 11- De Souza MVN. Fármacos inibidores de fusão: uma nova estratégia no combate à replicação do vírus VIH. Acta Farm Bonaerense. 2005; 24(2): 291-9.
- 12- Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med. 1991 Apr 4;324(14):954-60

- 13- Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006 Aug 5;368(9534):489-504.
- 14- Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, et al. Massive cohort infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*. 1993 Mar 25;362(6418):359-62.
- 15- Mocroft AJ, Johnson MA, Sabin CA, Lipman M, Elford J, Emery V, et al. Staging system for clinical Aids patients. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *Lancet*. 1995 Jul 1;346(8966):12-7.
- 16- Murray HW, Godbold JH, Jurica KB, Roberts RB, et al. Progression to Aids in patients with lymphadenopathy or Aids-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med*. 1989 May;86(5):533-8.
- 17- Haz B. Terapêutica antiretroviral: uma conquista. Belém: Prefeitura Municipal de Belém; Secretaria Municipal de Saúde. Departamento de Ações de Saúde. Coordenação Municipal de DST/AIDS. Belém; 1999.
- 18- Bartlett J, Fath M, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An update systematic overview of triple combination: the therapy in antiretroviral-naive HIV infected adults. *AIDS*. 2006 Oct; 20(16):2051-64.

- 19- Silva EB, Grotto HZ, Vilela MM. Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores. J Pediatr (Rio J). 2001 Nov-Dec;77(6):503-11.
- 20- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with Aids and Aids-related complex. A double-blind, placebo controlled trial. N Engl J Med. 1987 Jul 23;317(4):185-91.
- 21- Mark Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [homepage da internet]. Bethesda: Department of Health and Human Services (DHHS); 2008 [Acesso 10 fev 2009]. Disponível em:
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- 22- Dourado I, Vera M, Barreira D. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. Rev Saúde Pública. 2006;40(Supl):9-17.
- 23- Peçanha EP, Antunes OAC, Tanuri A. Estratégias farmacológicas para a terapia ANTI-AIDS. Quím. Nova. 2002 nov-dez;25(6b). Acesso em: 2010 abr 3. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n6b/13127.pdf>.

- 24- Goldschmidt RH, Dong BJ. Treatment of AIDS and HIV-related conditions: 2001. J Am Board Fam Pract. 2001 Jul-Aug;14(4):283-309.
- 25- Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. CMAJ. 2004 Jan 20;170(2):229-38.
- 26- Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in Antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. AIDS. 2007 Apr 23;21(7):880-2.
- 27- Semba RD, Gray GE. Pathogenesis of anemia during human immunodeficiency virus infection. J Investig Med. 2001 May;49(3):225-39.
- 28- Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of HIV-1 on hematopoiesis. Blood. 1998 Mar 1;91(5):1479-95.
- 29- Berhane K, Karim R, Cohen MH, Masri-Lavine L, Young M, Anastos K, et al. Impact of active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in HIV infected women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Oct 1;37(2):1245-52.
- 30- Veloso MF, Rodrigues, CAS, Sales VSF, Rego EF, Paiva AS, Fonseca HEM, et al. Avaliação das alterações hematológicas e imunológicas em indivíduos infectados com HIV. Rev. Bras. Anal. Clin:31(4):187-193, 1999.

- 31- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002;16(2):87-96.
- 32- Coutinho GG, Goloni-Bertollo EM, Bertelli EC, Sarnaik SA. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. São Paulo Med J [online]. 2005;123(2):88-92.
- 33- Acesso à internet em 10 de fevereiro de 2007. World Health Organisation. [HTTP://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/anemia](http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/anemia)
- 34- Garretson FD, Conrad ME. Starch and iron lack. Rev Med Liege 126:304-8, 1966.
- 35- Zago MA, Silva WA Jr, Franco RF. Hemoglobinopathies and other hereditary hematological diseases in the Brazilian population. Cienc Cult 51: 226-34, 1999.
- 36- Fitzsimons EJ, Brock JH. The anaemia of chronic disease. BMJ 2001;322(7290):811-12.
- 37- Moore RD, Forney D. Anemia in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Jan 1;29(1):54-7.

- 38- Romanelli F, Empey K, Pomeroy C. Macrocytosis as an indicator of medication zidovudine adherence in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2002 Sep;16(9):405-11.
- 39- Paiva AA, Rondó HCP, Shinohara EMG. Parâmetros de avaliação do estado nutricional do ferro. *Rev Saude Publica* 2000; 34: 1-11).
- 40- Hecker LM, Kotler DP. Malnutrition in patients with AIDS. *Nutr Rev*. 1990; 48:393-401.
- 41- McMahon MM, Bistrian BR. The physiology of nutritional assessment and therapy in protein-calorie malnutrition. *Disease-a-Month*. 1990; 36:373-417.
- 42- Cunha DF, Cunha SFC, Piloto PE, Santos NP, Barros JW. Estado nutricional e resposta de fase aguda em pacientes com fratura do terço proximal do fêmur. *Revista Brasileira de Ortopedia* 3:321-324, 1998.
- 43- Cunha DF, Santos VM, Monteiro JP, Carvalho da Cunha SF. Hypophosphatemia in acute-phase response syndrome patients. Preliminary data. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 24:337-340, 1998.
- 44- Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 79:1828-1839, 1997.

- 45- Dworkin BM, Wormser GP, Axelrod F, Pierre N, Schwarz E, Schwartz E, et al. Dietary intake in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), patients with AIDS-related complex, and serologically positive human immunodeficiency virus patients: correlations with nutritional status. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 14:605-609, 1990.
- 46- Sharkey SJ, Sharkey KA, Sutherland LR, Church DL. GI/HIV-study group. Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Retrovirology* 5:1091-1098, 1992.
- 47- Scevola D, Matteo DA, Uberti F, Minoia G, Poletti F, Faga A. Reversal of cachexia in patients treated with potent antiretroviral. *AIDS Read.* 2000; 10(6):365-75.).
- 48- Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(12):1769-75.
- 49- Spvak J. The blood in systemic disorders. *Lancet* 2000;335;1707-12
- 50- Tang AM, Graham NM, Chandra RK, Saah AJ. Low serum vitamin B12 concentration are associated with faster human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) disease progression. *J Nutr.* 1997 Feb;127(2):345-51.

- 51- Wickramasinge SN. Morphology, biology and biochemistry of colabamin and folate deficient bone marrow cells. *Baillière's Clin Haematol* 8:441-59, 1995.
- 52- García-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Sep;59(9):1064-70.
- 53- Semba R, Tang A. Micronutrients and pathogenesis of AIDS infection. *BRJ Nutricion*. 1999;81:181-9.
- 54- Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garret TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of colabamin deficiency. *Medicine* 70:229-45, 1991.
- 55- Provan D, Weathrall D. Red cells II: acquired anemias and polycythaemia. *Lancet* 355:1260-8, 2000.
- 56- Lothe F, Patel KM, Tozer RA. Megaloblastic anaemia in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1969;63(3):393-7.
- 57- Baldewicz TT, Goodkin K, Blaney NT, Shor-Posner G, Kumar M, Wilkie FL, et al. Cobalamin level is related to self-reported and clinically rated mood and to syndromal depression in bereaved HIV-1 and HIV-1 homosexual men. *J Psychosom Res*. 2000 Feb;48(2):177-85.

- 58- Jennings HJ, Romanelli F. Zidovudine-induced macrocytosis as a marker of antiretroviral adherence in HIV-positive patients. J Am Pharm Assoc. 1999;39:150
- 59- Schrier SL, Mentzer WC, Landaw SA. Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folic acid deficiency. Acessado dia 10 de outubro de 2009 em www.uptodate.com.
- 60- Alegre SM, Carvalho OMF. Anemia – como diagnosticar e tratar. RBM Rev Bras Med. 2009 ago;66(8):229-37.
- 61- Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1987 Jul 23;317(4):192-7.
- 62- Geené D, Sudre P, Anwar D, Goehring C, Saaïdia A, Hirschel B. Causes of macrocytosis in HIV-infected Patients not Treated with Zidovudine. J Infect. 2000 Mar;40(2):160-3.
- 63- Magalhaes Silvia M. M.. Síndromes mielodisplásticas: diagnóstico de exclusão. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, Sept. 2006 .

- 64- Hoffbrand W, Provan D. ABC of clinical haematology: macrocytic anaemias. *Br J Med* 314:430-3, 1997.
- 65- Scudla V, Adam Z, Scudlová M. Diagnosis and therapy of anemia in chronic diseases. *Vnitr Lek.* 2001 Jun;47(6):400-6.
- 66- Lopes HV. AIDS 2007: os novos dados no Brasil e no mundo. *Rev Panam Infectol.* 2007; 9(4):65-6.
- 67- Gelmon K, Montaner JS, Fanning M, Smith JR, Falutz J, Tsoukas C, et al. Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial. *AIDS.* 1989 Sep;3(9):555-61.
- 68- Robbins T. Novos Ensaio no IMMULITE 2000, Vitamina B12 e Ácido Fólico Pré Tratamento de Amostras Totalmente Automatizado LAES HAES DPC MEDLAB.
- 69- Araujo LC, Fernandes RCSC, Coelho MCP, Medina-Acosta E. Prevalencia da infecção pelo HIV na demanda atendida no Centro de Testagem e Aconselhamento da Cidade de Campos de Goytacazes, Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002. *Epidemiol Serv Saúde.* 2005;14:85-90.
- 70- Santos NJS, Tayara A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da

vigilância epidemiológica. Rev Bras Epidemiol. 2002;5:286-310.

71- Lima VD, Fink V, Yip B, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JS.

Association between HIV-1 RNA level and CD4 cell/count among untreated HIV-infected individuals. Am J Public Health. 2009 Apr;99 Suppl 1:S193-6.

72- Doukas, MA. Human immunodeficiency virus associated anemia. Med Clin North Am. 1992 May;76(3):699-709.

73- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008. Suplemento II. Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral (Atualização das páginas 34-36). Fevereiro / 2010

74- Fischl MA, Stanley K, Collier AC, Arduino JM, Stein DS, Feinberg JE, et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. Ann Intern Med. 1995 Jan 1;122(1):24-32.

75- Jimenes NI, Garcia B, Barreiro P, Rodrigues SN, Morello J. Trend in the prescription of ARV drugs and impact on plasma HIV–RNA measurements. J Antimicrob Chemother. 2008; 62(4):816-22.

76- Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral Therapy according to the baseline CD4

cell count and viral load. JAMA. 2001 Nov 28;286(20):2560-7.

77- Weinberg A, Pott GB. Immunity to human immunodeficiency virus (HIV) in children with chronic HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;16:F41-7.

78- Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of Adherence on CD4 cell Count responses among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Mar 1;35(3):261-8.

79- Wong T, Chiasson MA, Regg A, Simonds RJ, Heffess J, Loo V. Antiretroviral Therapy and declining AIDS mortality in New York City. J Urban Health. 2000 Sep;77(3):492-500.

80- Remacha AF, Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. Seminars in Hematology 36: 75-87, 1999.

81- Paltiel O, Falutz J, Veilleux M, Rosenblatt DS, Gordon K. Clinical correlates of subnormal vitamin B12 levels in patients infected with the human immunodeficiency virus. American Journal of Hematology 49:318-322, 1995.

82- Liang B, Chuang S, Moshen A, Lane LC, Watson RR. Vitamins and immunomodulation in AIDS. Nutrition 21:1-7, 1996.

83- Revell P, O'Doherty MJ, Tang A, Savidge GF. Folic acid absorption in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Intern Med. 1991

Sep;230(3):227-31.

84- Remacha AF, Cadafalch J, Sardà P, Barceló M, Fuster M. Vitamin B metabolism in HIV–infected patients in the age of highly active antiretroviral therapy: role of homocysteine in assessing vitamin B12 status. *Am J Clin Nutr.* 2003 Feb;77(2):420-4.

85- Guaraldi G, Ventura P, Garlassi E, Orlando G, Squillace N, Nardini G, et al. Hyperhomocysteinaemia in HIV-infected patients: determinants of variability and correlations with predictors of cardiovascular disease. *HIV Med.* 2009 Jan;10(1):28-34.

86- Malavazi I, Abrão EP, Mikawa AY, Tagliavini SA, da Costa PI. Evaluation of the polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene and the levels of folate and B12 in HIV infected patients under antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Nov-Dec;37(6):469-75.

87- Deschamps MM, Fitzgerald DW, Pape JW, Johnson WDJ. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. *AIDS* 2000, 14:2515±2521

88- Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich E, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS* 1999, 13:943–950.

89- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 cell per cubic millimeter. N Engl J Med. 1990 Apr 5;322(14):941-9.

Anexo A

Inquérito Sócio-Demográfico, Clínico e Epidemiológico

Data ____/____/____

Nº _____

Parte I : Caracterização sócio econômico.

Nome (iniciais): _____

Sexo: Feminino(☐) Masculino(☐)

Parte II: Dados clínicos epidemiológicos e laboratoriais.

Data do diagnóstico da infecção pelo HIV: ____/____/____ Tempo em nº de meses _____

Categoria de exposição:

Classificação da infecção:

Início do Regime Terapêutico (ARV): ____/____/____ Tempo em nº de meses _____

ARV em uso:

Comorbidades: _____

Resultados de Exames:

CD4+/CD8+: _____ Data

: ____/____/____

Carga Viral: _____ Data

: ____/____/____

Hemograma:

Em uso de: (☐) Ácido Fólico (☐) Vitamina B12 (☐) Vitamina do complexo B

Anexo B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO

TÍTULO: Impacto do tratamento antiretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/aids do município de Maringá-Pr

O Senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente desta pesquisa e para isso informamos:

Esta pesquisa tem por objetivo determinar a deficiência de vitaminas do complexo B12 e do ácido fólico que causa um tipo de anemia em indivíduos com infecção pelo HIV ou aids ,mas também em indivíduos sem tratamento e em boas condições de saúde . Para controle destes dados serão coletados, também exames de indivíduos doadores de sangue. Informamos que após seu consentimento, será coletada uma amostra de 5ml de sangue, por punção venosa,para comprovar o diagnóstico de anemia a coleta será no próprio Serviço de Saúde ao qual o Sr(a) está sob tratamento médico. Caberá à equipe da Saúde entrar em contato com o Sr (a), para informar os resultados se houver necessidade de tratamento e o diagnóstico da doença. Informamos ainda que o Sr(a) é livre para participar ou não desta pesquisa com garantia de que nenhuma penalidade lhe acontecerá caso não dê seu consentimento, e a recusa em nada afetará seu tratamento. Os dados referentes à sua pessoa serão confidenciais e será assegurado sigilo de sua participação durante a fase da pesquisa, inclusive após a publicação da mesma. Serão analisados pacientes, de ambos os sexos, **maiores de 18 anos**,

EU, _____,
após ter lido este termo autorizo a realização da pesquisa.

DATA: ____/____/____

Assinatura (**do Pesquisado ou Responsável**) ou impressão datiloscópica

Eu, Odete Correia Antunes de Oliveira, médica declaro que forneci todas as informações referentes do estudo ao paciente.

DATA: ____/____/____

Assinatura

Equipe (incluindo pesquisador responsável)

1- Nome Odete Correia Antunes de Oliveira

R. Campos Sales 118 Maringá –PR - fone 32257245

detinhacorreia@hotmail.com

2- Dr. Lenice do Rosario de Sousa– Faculdade de Medicina– UNESP –Campus Botucatu - Distrito Rubião Júnior, S/N –CEP : 18.618-000 – Botucatu / SP- Brasil – Telefone (14) 38116270.

Qualquer dúvida ou maiores esclarecimentos, entrar em contato com a pesquisadora que é médica responsável pela Coordenação da Vigilância Epidemiológica do Hospital Universitário de Maringá telefone 21019100 e Comitê Permanente de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos (COPEP) da Faculdade Ingá-UNINGÁ Maringá- PR Av.Colombo, 9727 telefone 3225-5009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Oliveira, Odete Correia Antunes.

Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV : Aids do município de Maringá – Paraná / Odete Correia Antunes Oliveira. - Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientadora: Lenice do Rosário de Souza

Capes: 40100006

1. AIDS (Doença) - Tratamento. 2. Síndrome da deficiência imunológica.
3. Vitamina B12. 4. Anemia.

Palavras-chave: Ácido fólico; Anemia macrocítica; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Terapia antirretroviral de alta atividade; Vitamina B12.