



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Letícia Mota Silva

**Fatores clínicos e sociodemográficos associados à
ocorrência de macrocitose na ausência de anemia
em pessoas vivendo com HIV**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Lenice do Rosário de Souza
Coorientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama

**Botucatu
2026**

Letícia Mota Silva

Fatores clínicos e sociodemográficos associados à
ocorrência de macrocitose na ausência de anemia em
pessoas vivendo com HIV

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a.Dra. Lenice do Rosário de Souza
Coorientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama

Botucatu
2026

S586f Silva, Letícia
Fatores clínicos e sociodemográficos associados à ocorrência de
macrocitose na ausência de anemia em pessoas vivendo com HIV /
Letícia Silva. -- Botucatu, 2026
65 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Lenice do Rosário de Souza
Coorientador: Newton Key Hokama

1. HIV. 2. Aids. 3. Hemograma. I. Título.

LETÍCIA MOTA SILVA

**Fatores clínicos e sociodemográficos associados à ocorrência de macrocitose
na ausência de anemia em pessoas vivendo com HIV**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), para obtenção do título de Mestra em Doenças tropicais.

Data da defesa: 24/02/2026

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza
UNESP – Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dr Marcos Ferreira Minicucci
UNESP

Profa. Dra. Mariângela Ribeiro Resende
UNICAMP

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, que sempre me ofereceu amor, apoio e incentivo em todas as etapas da minha vida. Agradeço imensamente à minha mãe, Santa, e às minhas irmãs, Júlia e Marina, meus maiores vínculos e pilares de sustentação, sem as quais eu jamais seria quem sou. Obrigada por compartilharem um laço que só nós sabemos quão forte é. Obrigada por sempre conseguirem me fazer sentir e ser melhor.

Agradeço aos meus amigos, que tornaram mais leves os diferentes períodos da minha trajetória, seja na escola e no cursinho em São Paulo, na graduação em Curitiba ou durante a residência em Botucatu. Cada amizade em cada cidade, foi fundamental para que eu conseguisse seguir em frente. Agradeço, em especial, ao Douglas, meu grande incentivador, parceiro de pesquisa, de residência e de irmandade. À Paula, Micaela e Raisal, amigas que permanecem presentes mesmo depois de tantos anos, independentemente da distância. Agradeço aos meus amigos “Botucudos” que sempre me incentivaram a continuar em frente, e que deram todo o apoio seja em forma de churrasco seja em forma de afeto e conselhos.

Agradeço Felícia, Pitaia e Caju, minhas frajolas que tanto amo.

Agradeço aos profissionais do SAE Infectologia Domingos Alves Meira (SAEI/DAM), em especial à Isabela, à Ana Beatriz e ao André, que semanalmente auxiliaram na organização e separação dos participantes selecionados para o estudo. Agradeço à Milena e à Laís pela parceria do dia a dia.

Sou igualmente grata ao Gabriel Berg de Almeida, meu amigo e professor, que esteve ao meu lado durante toda a residência, e que

permaneceu acompanhando-me ao longo do mestrado, contribuindo de forma fundamental, especialmente na etapa metodológica, e pessoalmente, estando ao meu lado nos momentos bons e ruins.

Agradeço aos profissionais do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP), em especial ao José Eduardo, pelo auxílio no delineamento do estudo e na realização dos cálculos estatísticos.

Agradeço às instituições que possibilitaram meu avanço acadêmico. À Escola Técnica Walter Belian, que, por meio de um ensino gratuito e de qualidade, permitiu meu ingresso na universidade como bolsista integral pelo PROUNI. À Pontifícia Universidade Católica do Paraná, onde cursei a graduação, e à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, onde concluí minha residência e iniciei a pós-graduação.

Também agradeço a Dra. Lucila, que agiu de forma incrível e muito profissional, me ajudando a me reestruturar em um momento de grande dificuldade.

Por fim, agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Lenice do Rosário, que, além da orientação acadêmica, sempre ofereceu espaço para escuta, acolhimento e cuidado, mesmo nos momentos mais simples, como um café compartilhado e uma conversa tranquila. Obrigada, professora, por ser exemplo de pessoa e profissional para todos nós, residentes e pós graduandos, e por ser, para mim, uma referência em quem me espelho e almejo me tornar.

RESUMO

A macrocitose é uma alteração laboratorial frequente em pacientes em terapia antirretroviral, podendo estar associada à anemia ou não. Durante muito tempo, ela foi atribuída principalmente ao uso da zidovudina, no entanto, apesar desse medicamento ter deixado de ser uma das terapêuticas de primeira linha para a infecção pelo HIV, a macrocitose mantém-se como achado comum. O objetivo geral deste estudo foi avaliar os fatores clínicos, laboratoriais e sociodemográficos associados à ocorrência da macrocitose em pessoas que vivem com HIV e em uso de terapia antirretroviral. Tratou-se de estudo caso-controle não pareado com 102 pessoas que vivem com HIV, sendo o grupo caso formado por 49 participantes com macrocitose e 53 participantes controle, sem macrocitose. O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, do Complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), entre 2024 e 2025. A coleta de dados foi realizada pela própria pesquisadora, a partir de uma entrevista e por meio de consulta aos prontuários eletrônicos. As variáveis foram descritas por frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão. A comparação foi realizada por meio do teste exato de Fisher e teste de Wilcoxon. Para avaliação das associações, usou-se modelos de regressão logística binária, com estimativa das odds ratios e respectivos intervalos de confiança de 95%. Foi realizada análise univariada para todas as variáveis de interesse. Variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada, bem como aquelas consideradas clinicamente relevantes, foram incluídas no modelo multivariado, no qual a presença de dislipidemia permaneceu associada à macrocitose (OR = 3,36; IC95%: 1,38–8,68; $p = 0,009$). A escolaridade em nível superior foi associada a menor chance de macrocitose (OR = 0,18; IC95%: 0,03–0,82; $p = 0,043$). Concluiu-se então, que a dislipidemia é um

fator de risco para macrocitose, enquanto alta escolaridade foi fator protetor. No entanto, mais pesquisas se fazem necessárias.

Palavras chave: macrocitose; HIV; aids; hemograma; fatores de risco; TARV;

ABSTRACT

Macrocytosis is a common laboratory finding in people living with HIV (PLWH) receiving antiretroviral therapy (ART) and may occur with or without anemia. For many years, this finding was primarily attributed to the use of zidovudine. However, although this drug is no longer included in first-line antiretroviral regimens for HIV treatment, macrocytosis remains a frequent finding in this population. The aim of this study was to evaluate the clinical, laboratory, and sociodemographic factors associated with the occurrence of macrocytosis in people living with HIV receiving ART. This was an unmatched case-control study including 102 participants, comprising 49 individuals with macrocytosis (case group) and 53 without macrocytosis (control group). The study was conducted at the *Domingos Alves Meira* Specialized Infectious Diseases Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas, Botucatu Medical School (HCFMB), between 2024 and 2025. Data were collected by the principal investigator through structured interviews and review of electronic medical records. Variables were described using absolute and relative frequencies, means, and standard deviations. Comparisons between groups were performed using Fisher's exact test and the Wilcoxon test. Binary logistic regression models were used to assess factors associated with macrocytosis, with odds ratios (ORs) and their respective 95% confidence intervals (95% CIs) estimated. Initially, univariate analyses were performed for all variables of interest. Variables with a p-value < 0.20, as well as those considered clinically relevant, were included in the multivariable model. In the adjusted analysis, dyslipidemia remained independently associated with macrocytosis (OR = 3.36; 95% CI: 1.38–8.68; p = 0.009), whereas having a higher education degree was associated with lower odds of macrocytosis (OR = 0.18; 95% CI: 0.03–0.82; p = 0.043). In conclusion, dyslipidemia was identified as a risk factor for macrocytosis in people living with HIV receiving ART, while higher educational attainment showed a protective effect. Nevertheless, further

studies are needed to confirm these findings and to clarify the underlying mechanisms.

Keywords: macrocytosis; HIV; AIDS; complete blood count; risk factors; antiretroviral therapy.

Sumário

INTRODUÇÃO	5
OBJETIVO.....	13
CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO.....	39
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	39
REFERÊNCIAS.....	39
ANEXO 1.....	48
ANEXO 2.....	51
ANEXO 3.....	59

INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ocorreram na década de 1970, nos Estados Unidos da América (EUA), Haiti e países da África Central, porém, apenas na década de 1980 a doença foi documentada pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease and Control* - CDC), de Atlanta (EUA), a partir da investigação de relatos de homens jovens homossexuais diagnosticados com pneumonia pelo, até então denominado, *Pneumocystis carinii* e com Sarcoma de Kaposi^(1,2).

Em 1983, o vírus foi isolado pela primeira vez na França, e desde então, muito se evoluiu no conhecimento da virologia e fisiopatologia da doença causada pelo agente, que é um retrovírus, do gênero *Lentivirus* e da família *Retroviridae*. Sabe-se que os vírus desse gênero estão associados a doenças com longo período de latência e persistente replicação viral, padrão também visto na infecção pelo HIV ⁽³⁾.

O HIV é dividido em dois subtipos: HIV-1, que é o mais comum mundialmente, e HIV-2, mais presente em algumas áreas da África Central e Ocidental. Apesar de apresentarem estruturas semelhantes, o HIV-2 tem maior tropismo para sistema nervoso central, enquanto o HIV-1 tem maior virulência e progressão mais rápida para aids, que é a fase da infecção na qual há maior comprometimento do sistema imune do indivíduo, com uma contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ ⁽³⁾.

A infecção pelo HIV tornou-se uma grande preocupação em saúde pública, visto ter se alastrado rapidamente de forma global, levando à mais de 90 milhões de casos no mundo todo, com mais de 40 milhões de mortes desde o início da epidemia, segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), sendo que somente em 2024, mais de 40 milhões de pessoas em todo o mundo estavam vivendo com o vírus, e mais de 600 mil morreram de doenças relacionadas à aids no mesmo ano ⁽⁴⁾.

No Brasil, desde 1980 até setembro de 2025, foram registradas 1.679.622 pessoas vivendo com HIV ou aids (PVHIV), sendo que em 2024, foram notificados quase 40 mil casos da infecção, sendo a maioria em pessoas negras (59,7%) e homens que fazem sexo com homens (43,3%). No mesmo ano, a taxa de detecção de aids foi de 17,4 casos por 100 mil habitantes, com 9.157 óbitos pela doença ^(5,6).

Diante dos dados descritos acima, foi imperativa a busca de tratamentos para a infecção pelo HIV logo após sua descoberta. Em 1986, foi lançado o primeiro medicamento, a zidovudina, a princípio, usada em monoterapia, que se mostrou ineficaz em garantir resposta virológica sustentada, além de apresentar muitos efeitos colaterais. Em 1991 iniciou-se uso de didanosina e em 1992, da zalcitabina, época em que se mostrou que a dupla terapia era superior em garantir a resposta virológica, porém ainda de forma ineficaz e com altas seleções de resistência. Por fim, em 1996, iniciou-se o uso de três drogas ativas, com pelo menos duas classes diferentes, levando à redução expressiva da carga viral, e redução das taxas de resistência, sendo esse o esquema padrão utilizado até os dias atuais ^(7,8).

Sabe-se que a terapia antirretroviral (TARV) alterou o curso da epidemia do HIV, dando à doença um caráter de doença crônica, reduzindo drasticamente morbidade e mortalidade após seu início. No entanto, a despeito dos dados sólidos sobre o início da TARV no momento do diagnóstico, independente da contagem de linfócitos T CD4+⁽⁹⁾, dados globais evidenciam que um quarto da população mundial infectada (mais de nove milhões de indivíduos) não recebem o tratamento, resultando em uma morte por aids por minuto mundialmente em 2024, sendo essa uma lacuna importante a ser resolvida visando a redução no número de mortes e de casos novos pelo vírus ⁽⁴⁾.

Com os avanços terapêuticos, houve aumento expressivo da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos, tornando as doenças crônicas grandes preocupações nessa população. Atualmente, a

expectativa de vida de uma PVHIV é semelhante à da população geral e doenças cardiovasculares, renais e neoplasias estão associadas à maior morbidade do que as infecções oportunistas ⁽¹⁰⁾. Nesse sentido, o envelhecimento saudável é uma das metas no manejo da infecção pelo HIV. ⁽¹¹⁾

No Brasil, a terapia tripla começou a ser distribuída gratuitamente em 1996, sendo que em 2024, 82% das PVHIV recebiam o tratamento ⁽⁴⁾. Atualmente, o esquema padrão conta com três medicamentos: tenofovir, lamivudina e dolutegravir, sendo os dois primeiros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e o último, inibidor de integrase ⁽⁶⁾.

Apesar de duas classes comporem o esquema preferencial, há outras sete classes de tratamento, totalizando 19 medicamentos disponíveis, a saber: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos - ITRN (zidovudina, tenofovir, tenofovir alafenamida, lamivudina e abacavir), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos – ITRNN (nevirapina, efavirenz e etravirina), inibidores da protease – IP (atazanavir, darunavir e ritonavir), inibidor de fusão – IF (enfuvirtida – T20), inibidor de entrada (maraviroque) e inibidores de integrase – INI (raltegravir e dolutegravir) e os inibidores de ligação (fostemsavir) ⁽⁶⁾.

A amplitude em opções terapêuticas dá-se pela necessidade de introdução de esquemas alternativos em casos de intolerância aos medicamentos, de resistência e de falha terapêutica ⁽⁶⁾.

Sabe-se que uma das principais causas da má adesão à TARV são os efeitos colaterais, que em sua maioria, são gastrointestinais, e comuns à todas as classes de tratamento, caracterizados por náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Esses sintomas geralmente são leves, apresentam melhora com medicações simples e tendem a desaparecer após as primeiras semanas do início do tratamento. No que se refere aos ITRN, os efeitos colaterais que se sobressaem são astenia,

mielotoxicidade, neuropatia periférica, e no caso da zidovudina e estavudina, macrocitose. Há ainda efeitos colaterais resultantes do uso crônico dos medicamentos, que ocorrem de forma menos comum, se destacando alterações da massa óssea, alteração da taxa de filtração glomerular, necrose de cabeça do fêmur e lipodistrofia ^(6,12).

Para além dos efeitos colaterais dos medicamentos, outras manifestações podem ocorrer mesmo na fase de infecção assintomática, devido à inflamação crônica persistente causada pelo vírus ⁽¹³⁾, que é um dos principais desafios em PVHIV na era TARV, pois está diretamente correlacionada ao aumento de comorbidades não-aids, e ocorre devido à ativação crônica dos linfócitos T, desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, translocação bacteriana intestinal perene, secundárias ao dano causado pelo HIV na mucosa intestinal e pelos reservatórios virais, principalmente em tecidos linfoides e sistema nervoso central, que garantem liberação de antígenos virais de forma intermitente, ativando o sistema imune. Todos esses mecanismos ocorrem mesmo em indivíduos em vigência de TARV, com carga viral indetectável, e promovem aumento de complicações metabólicas, cardiovasculares e hematológicas ^(14,15).

Dentre as complicações acima, destacam-se as alterações hematológicas, que estão associadas a maior risco de progressão da doença, bem como maior risco de óbito ⁽¹⁶⁾, sendo a anemia a mais comum, presente em mais de 30% das PVHIV e em mais de 80% em pacientes com aids ⁽¹⁷⁾.

A anemia é definida pela queda da hemoglobina, com valores de referência variáveis a depender dos laboratórios executores. Nas PVHIV sua fisiopatologia é multifatorial, envolvendo efeitos virais diretos nas células estromais, inflamação crônica causada pelo HIV, com aumento de citocinas, tais como, interleucina-1, interferon-alfa e fator de necrose tumoral-alfa, que alteram a resposta da eritropoietina, reduzindo, a concentração de células progenitoras da medula óssea, bem como, de colônias esteroides. Além disso, as infecções oportunistas, principalmente

pelo *Mycobacterium avium* e o citomegalovírus, hematopoiese ineficaz, doenças infiltrativas da medula óssea, e efeitos colaterais de medicamentos (zidovudina) e condições do próprio indivíduo, com destaque para desnutrição também podem ser causas da anemia ^(18,19,20).

Outro achado laboratorial hematológico comum é a presença de macrocitose na ausência de anemia, alteração presente em 40% das PVHIV em vigência de TARV sem a zidovudina, de acordo com estudo realizado no sul do Brasil em 2011 ⁽²¹⁾, enquanto na população geral, essa alteração ocorre em cerca de 3% dos indivíduos, evidenciando sua prevalência nas PVHIV ⁽²²⁾.

A macrocitose é definida pelo aumento do volume corpuscular médio (VCM) das hemácias acima de $101 \mu\text{mm}^3$, podendo variar de acordo com a referência do laboratório executor. Tal alteração pode ser identificada por meio dos hemogramas, sendo este um método preciso para sua identificação, ainda que raramente, possam ocorrer falsas elevações do VCM, que geralmente são secundárias à hiperglicemia e leucocitose acentuada ⁽²³⁾.

Recém-nascidos, lactentes e gestantes podem apresentar VCM acima da média e, em alguns casos, pode ser um achado laboratorial comum em membros da mesma família, sugerindo a possibilidade de predisposição genética para a sua ocorrência ⁽²³⁾.

A fisiopatologia da macrocitose pode ser devido a quadro megaloblástico ou não-megaloblástico ⁽²⁴⁾.

Os quadros megaloblásticos são decorrentes principalmente de deficiências de vitamina B12 e/ou de ácido fólico, secundárias a situações de baixa ingesta nutricional, gastrite atrófica, má absorção enteral, distúrbios primários da medula óssea e por alguns medicamentos, como anticonvulsivantes. Nesses casos, a macrocitose ocorre devido à síntese defeituosa do DNA nas células precursoras de eritroides na medula óssea, causando atraso na divisão celular, enquanto a síntese do RNA e de proteínas citoplasmáticas ocorre normalmente, gerando células com

núcleos imaturos. O processo megaloblástico cursa com presença de macro-ovalócitos e neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico, achados estes, ausentes nos casos não megaloblásticos ^(24,25).

Já, a macrocitose nos quadros não-megaloblásticos são multifatoriais, podendo ser decorrentes do aumento da produção de hemácias por hemólise ou hemorragias, nas quais ocorre liberação aumentada de reticulócitos devido à perda sanguínea, etilismo por toxicidade mitocondrial, hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica e esplenectomia que levam ao aumento do VCM por dano direto ou indireto na maturação eritrocitária ^(24,25,26).

Wymer et al. ⁽²⁷⁾ encontraram que a macrocitose como achado isolado de exame é pouco valorizada pelos clínicos, e outros estudos observaram que aproximadamente 60% dos casos não apresentarão anemia associada, e que tal achado no hemograma precede futuras alterações hematológicas ^(28,29), sendo que Younes et al. ⁽³⁰⁾ encontraram que 16,3% dos pacientes com macrocitose avaliados desenvolveram outras citopenias em 18 meses, ou tiveram diagnóstico de neoplasia hematológica (11,6%) em 31 meses.

De forma geral, a macrocitose na ausência de anemia apresenta-se assintomática, sendo um achado de exame laboratorial, geralmente benigno e sem indicação de tratamento, no entanto, pode cursar com sintomas, sendo estes em sua maioria, neurológicos ^(28,31).

Nas PVHIV a macrocitose foi muito atribuída ao uso da zidovudina, usada como primeira linha de tratamento durante muitos anos, cujos efeitos colaterais são secundários principalmente à sua toxicidade mitocondrial ⁽⁶⁾, podendo se manifestar com acidose metabólica e mielotoxicidade, expressa principalmente na forma de anemia e/ou macrocitose.

A associação entre macrocitose e o uso de zidovudina foi tão bem estabelecida na literatura que sua presença já foi usada como parâmetro de adesão ao tratamento, sendo que Romanelli et al. ⁽³²⁾ observaram aumento de 17,6 fL no VCM dos pacientes após 22 semanas do uso do

medicamento. Esta alteração geralmente foi acompanhada da presença de anemia e, após suspensão da medicação, houve manutenção da macrocitose por mais 12 meses ⁽³³⁾.

Outros estudos também observaram associação da macrocitose com a estavudina, medicamento também da classe dos ITRN, no entanto, nesse caso, não houve anemia associada ^(34,35).

Em relação à lamivudina apenas alguns autores ^(33,36) observaram tal associação, sendo que Steele et al. ⁽³⁷⁾ em 2002, mostraram que a zidovudina foi associada ao aumento de 26,1% do VCM, a estavudina aumentou em 20,5% e a lamivudina, em 9,5%, sendo este aumento significativo quando comparado aos indivíduos com infecção pelo HIV que não faziam uso de TARV. Quanto aos demais ITRN, não foram encontrados estudos estabelecendo a mesma correlação.

A associação entre os ITRN e o aumento do VCM ocorre pelo mecanismo de ação dos medicamentos que atuam como análogos de nucleosídeos, e são incorporados ao DNA durante a replicação viral, resultando na inibição prematura da síntese do DNA celular, levando à síntese prejudicada de células precursoras de eritrócitos e retardo na maturação nuclear na medula óssea ^(32,34).

Para além da TARV, outro medicamento também associado à macrocitose é o sulfametoxazol/trimetoprim, muito utilizado para tratamento de infecções, e para profilaxias na PVHIV, que age através da inibição do ácido fólico, levando à um quadro de anemia megaloblástica. ⁽³⁸⁾

Apesar disso, nas PVHIV acredita-se que a TARV seja a principal causa de macrocitose. No entanto, os medicamentos mais associados à sua ocorrência, como zidovudina e estavudina, já não são utilizados atualmente, e a macrocitose mantém-se como uma alteração laboratorial prevalente.

Na população geral, outras causas bem estabelecidas de macrocitose são o alcoolismo, deficiências de vitamina B12 e ácido fólico ⁽³⁹⁾, doenças hepáticas crônicas e uso de outros medicamentos,

principalmente omeprazol, metformina, quimioterápicos antimetabólicos e anticonvulsivantes. ⁽²⁸⁾

Quanto aos fármacos não antirretrovirais, o principal mecanismo de ocorrência da macrocitose é por interferência na síntese do DNA, mimetizando os quadros de anemia megaloblástica, cujos principais medicamentos são o sulfametoxazol/trimetoprim, anticonvulsivantes e metotrexato. Já o omeprazol está associado por vias indiretas, visto que atua reduzindo a acidez gástrica, sendo que é necessário um meio ácido para ocorrer liberação de vitamina B12. Da mesma forma, a metformina também atua de forma indireta, pois altera o gradiente de cálcio da membrana ileal, além de alterar a microbiota e motilidade intestinais, interferindo na absorção de vitamina B12. Vale ressaltar que no caso da metformina, esse efeito é dose e tempo dependentes e geralmente ocorre a partir de três anos do seu uso ^(39,40,41).

Em relação ao uso de bebida alcoólica, sabe-se que cerca de 4% da população geral apresenta macrocitose, dos quais 65% estão possivelmente relacionados ao etilismo, havendo também correlação entre dose-efeito do etilismo crônico com macrocitose, ou seja, quanto maior exposição e dose, maior chance de sua ocorrência ⁽⁴²⁾.

Por fim, quanto às questões nutricionais, a deficiência de vitamina B12 tem prevalência variável na população geral, a depender de dietas e fatores socioeconômicos, sendo que um estudo iraquiano de 2025 encontrou uma prevalência de 38,7% de deficiência de vitamina B12 em uma população saudável, ⁽⁴⁴⁾ enquanto nos Estados Unidos da América, a prevalência foi de 4% em indivíduos adultos ⁽⁴⁵⁾. Já na PVHIV a prevalência de deficiência de vitamina B12 varia de 10% a 30% ^(21,39).

Em relação à deficiência do ácido fólico, sua prevalência na população geral também é variável a depender de fatores nutricionais e de fortificação de alimentos, variando de 1% a 20% na população geral ⁽⁴⁶⁾, enquanto na PVHIV a variação é de 4% a 57% ⁽⁴⁷⁾.

Tais dados evidenciam que deficiências nutricionais estão mais associadas nas PVHIV do que na população geral, principalmente devido à desnutrição dos primeiros, que ocorre de forma multifatorial, podendo ser decorrente de baixa ingesta alimentar, doenças oportunistas, como candidíase esofágica, diarreia crônica, efeitos colaterais da TARV, dano direto do HIV nas células intestinais comprometendo absorção, e questões de saúde mental ⁽⁴⁸⁾.

Portanto, é difícil avaliar a complexidade da macrocitose no que tange às suas causas e possíveis repercussões clínicas nas PVHIV, visto que, grande parte dos estudos sobre esse tema têm sido realizados na população geral, pois quase a totalidade desses estudos atribuiu exclusivamente o uso da TARV como sua causa.

Diante disso, e tendo em vista que não há dados referentes à ocorrência de macrocitose na ausência de anemia em PVHIV na vigência da TARV, principalmente, com utilização de esquemas terapêuticos atuais, justifica-se o presente estudo. Faz-se importante tal avaliação diante da incidência de macrocitose e da necessidade de entender sua etiologia, visto que pode ser um marcador precoce de outras alterações hematológicas.

OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi avaliar fatores clínicos, laboratoriais e sociodemográficos associados à ocorrência da macrocitose na ausência de anemia em PVHIV em uso de TARV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desse estudo foram avaliar o impacto da TARV, tempo de infecção e tempo de tratamento, carga viral e contagens de linfócitos TCD4+, comorbidades (principalmente hipotireoidismo,

diabetes e dislipidemia), medicações de uso contínuo, deficiências nutricionais como deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, e dos hábitos de vida (vícios e dietas) na ocorrência da macrocitose na PVHIV.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Tratou-se de estudo observacional analítico do tipo caso-controle, sendo a ocorrência de macrocitose o desfecho avaliado. O período do estudo foi de 2024 a 2025.

Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, do Complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). O Serviço é referência regional para o acompanhamento de pacientes com infecções pelo HIV, HTLV e hepatites crônicas pelos vírus B e C, do Departamento Regional de Saúde VI, de Bauru (DRS VI), que engloba 68 municípios da região centro-oeste do estado de São Paulo. Atualmente, o SAEI-DAM atende cerca de 1.400 PVHIV.

Casuística e tamanho amostral

Considerando que a prevalência de macrocitose em pacientes em uso de TARV é de 40% ⁽²¹⁾, com margem de erro de 10% e confiabilidade de 95%, o tamanho amostral mínimo foi de 92 pacientes.

Dessa forma, foram avaliadas 102 PVHIV, em seguimento no Serviço. Os participantes foram divididos em dois grupos de estudo, sendo:

- Grupo 1 (G1): 49 casos de PVHIV em vigência da TARV, com macrocitose.

- Grupo 2 (G2): 53 controles de PVHIV em vigência da TARV, sem macrocitose.

Foram incluídas no estudo as PVHIV com 18 anos ou mais de idade, que estavam em acompanhamento no Serviço há pelo menos dois anos, visando maior tempo de exposição à TARV, para melhor avaliação do seu impacto na ocorrência de macrocitose. Foram incluídos somente as PVHIV que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 1).

Foram excluídas do estudo, as PVHIV com anemia, gestantes, aquelas em investigação, diagnóstico e tratamento para neoplasias, cirróticos e em vigência de infecções oportunistas.

Coleta de dados

A casuística foi obtida por conveniência, de modo que os participantes com macrocitose foram identificados e selecionados por meio de análise de prontuários com avaliação do último hemograma, a partir da lista de pacientes com exames laboratoriais agendados no período do estudo. Para tanto, foram avaliados 400 prontuários e para cada participante incluído no grupo com macrocitose, foi selecionado um indivíduo para o controle, de mesmo sexo e idade semelhante, objetivando maior homogeneidade da amostra.

Na sequência, esses indivíduos foram convidados a participar do estudo e aqueles que concordavam e assinavam o TCLE, antes da realização de uma pequena entrevista da qual constavam dados sociodemográficos, hábitos de vida, incluindo tipo de dieta, e presença de comorbidades. A entrevista foi realizada na consulta de rotina no ambulatório ou no dia de sua coleta de exames laboratoriais.

A partir da entrevista e da consulta aos prontuários eletrônicos dos participantes, foram caracterizados seus aspectos sociodemográficos, tais como, sexo, idade, cor da pele autorreferida (branco, pardo/preto),

profissão, escolaridade, estado civil, renda familiar e orientação sexual (heterossexual, homossexual/bissexual). Foram investigados ainda a presença de vícios (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas, tanto atuais quanto prévios), tipo de dietas (vegetariana ou vegana), tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de uso de TARV, esquemas terapêuticos já utilizados e em uso atual, contagem de linfócitos TCD4+, *nadir* de linfócitos TCD4+, carga viral plasmática do HIV e presença de comorbidades, principalmente dislipidemia, diabetes *mellitus* e hipotireoidismo, bem como, medicações de uso contínuo, com destaque aos inibidores de bomba de prótons, estatinas e metformina.

Os exames de hemogramas, dosagens séricas de vitamina B12 e de ácido fólico e para avaliação da função tireoidiana (TSH) são solicitados na rotina do atendimento a estes pacientes e foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HCFMB.

Para avaliação dos resultados das dosagens séricas da vitamina B12, optou-se por considerar dados de dois estudos^(49,50), visto que os valores de referência do laboratório executor variam de 187 a 883 pg/mL. De acordo com tais estudos, classificou-se a referência da vitamina B12 da seguinte forma:

- deficiência: abaixo de 200 pg/mL
- deficiência limítrofe: entre 200 e 300 pg/mL
- normal: acima de 300 pg/mL

Para os demais exames séricos, foram considerados os valores de referência do laboratório executor, a saber: volume corpuscular médio maior que 101 μmm^3 definiu macrocitose e ácido fólico menor 3,1 ng/mL foi considerado deficiente. A carga viral foi considerada indetectável quando abaixo de 50 cópias de RNA do HIV por mL. Para classificar os pacientes quanto ao diagnóstico de hipotireoidismo, foram utilizados os dados dos prontuários bem como o relato do paciente no momento da entrevista.

Os resultados dos exames foram obtidos por meio dos prontuários eletrônicos no Sistema MV do HCFMB.

As contagens de linfócitos T CD4+ e as determinações das cargas virais plasmáticas do HIV são coletados em geral semestralmente, na rotina do atendimento ambulatorial das PVHIV e são realizadas no Laboratório de Biotecnologia Aplicada do HCFMB. Seus resultados foram obtidos do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), que está disponível no *site* do Ministério da Saúde.

Todos os dados referentes ao estudo foram coletados e interpretados pela própria pesquisadora.

Análise estatística

Tratou-se de um estudo observacional analítico do tipo caso-controle. Os casos foram definidos como participantes com presença de macrocitose, enquanto os controles corresponderam a participantes sem macrocitose, selecionados no mesmo período e com idade e sexo semelhantes.

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão. A comparação entre casos e controles foi realizada por meio do teste exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Wilcoxon para variáveis contínuas.

Para avaliação das associações, foram construídos modelos de regressão logística binária, com estimativa das *odds ratios* (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Inicialmente, foi realizada análise univariada para todas as variáveis de interesse. Variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada, bem como aquelas consideradas clinicamente relevantes, foram incluídas no modelo multivariado.

O modelo multivariado final foi construído considerando a plausibilidade biológica e a presença de colinearidade entre variáveis. A multicolinearidade foi avaliada por meio do fator de inflação da variância (VIF). A *performance* do modelo foi avaliada por meio da área sob a curva

ROC (AUC). As análises foram realizadas no *software* R, com nível de significância adotado de 5%.

Todo o cálculo estatístico foi feito com auxílio dos profissionais do Escritório de Apoio à Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).

Considerações éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMB-UNESP em 05/07/2024, parecer 6.933.257, sob o número CAAE 79177324.4.0000.5411 (Anexo 2). Esta pesquisa seguiu os princípios éticos presentes na Resolução 466/2012, que rege as pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

Análise descritiva dos indivíduos quanto aos aspectos sociodemográficos

Foram avaliadas 102 PVHIV, divididas em dois grupos de estudo, cujos dados estão descritos na Tabela 1. A análise descritiva do total de 102 indivíduos mostrou que a média de idade foi de 53,4 anos ($\pm 11,8$ anos), sendo que a maioria se autodeclarou branco (69,0%) e o restante, pardo ou preto (31,0%). O predomínio foi de indivíduos do sexo masculino, que representaram 60,0% da amostra e heterossexuais, 73,0%. A maioria da casuística (60,0%) cursou até o ensino fundamental e 74,0% estava empregada no momento da avaliação, ainda que, 55% recebessem menos de um salário-mínimo.

Na análise de cada grupo, observou-se que no G1 as idades variaram entre 21 e 75 anos, com média de 55,6 anos, sendo que a maioria, 26 (53,1%) eram do sexo masculino. Quanto à cor da pele, 33 (67,3%) dos indivíduos avaliados se autodeclararam brancos, e em relação à orientação sexual, houve predomínio de heterossexuais em 37 (75,5%) indivíduos. Quanto à escolaridade, a maioria (69,4%) cursou apenas o ensino fundamental, sendo que no momento da entrevista, 35 (71,4%) pacientes estavam empregados, com renda familiar menor do que um salário mínimo em mais da metade da casuística (56,3%).

Já, no G2, 36 (67,9 %) eram do sexo masculino, com média de idade de 51,3 anos, variando de 20 a 75 anos. Quanto à autodeclaração étnico-racial, 37 (69,8%) dos indivíduos se autodeclararam brancos. Em relação à orientação sexual, 69,8% eram heterossexuais. No que tange à escolaridade e atuação laboral dos indivíduos de G2, 27 (50,9 %) cursaram até ensino fundamental, sendo que no momento da entrevista 39 (73,6%) estavam empregados, com rendas familiares menores que um salário mínimo em mais da metade dos entrevistados (53,8%).

Entre as variáveis sociodemográficas descritas acima, apenas a distribuição de escolaridade diferiu entre os grupos ($p = 0,044$), com menor proporção de indivíduos com ensino superior entre os casos. Na análise univariada por regressão logística, a escolaridade superior esteve associada a menor chance de macrocitose (OR = 0,16; IC95%: 0,02–0,67; $p = 0,024$).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica das 102 pessoas vivendo com HIV, estudadas. Botucatu, 2025.

Variáveis	G1 (N=49) N (%)	G2 (N=53) N (%)	p-valor
Faixa etária			
18 a 59 anos	33 (67,3)	41 (77,4)	0,276
60 anos ou mais	16 (32,7)	12 (23,0)	
Sexo			
Feminino	23 (46,9)	17 (32,1)	0,157
Masculino	26 (53,1)	36 (67,9)	
Cor da pele			
Branca	33 (67,3)	37 (69,8)	0,833
Pretos e Pardos	16 (32,7)	16 (30,2)	
Estado Civil			
Solteiro	22 (44,9)	26 (49,1)	0,481
Casado	18 (36,7)	22 (41,5)	
Viúvo	9 (18,4)	5 (9,4)	
Escolaridade			
Fundamental	34 (69,4)	27 (50,9)	0,044
Médio	13 (26,5)	16 (30,2)	
Superior	2 (4,1)	10 (18,9)	
Emprego			
Empregado	35 (71,4)	39 (73,6)	>0,90
Desempregados/ Aposentados	14 (28,6)	14 (26,4)	
Renda			
Até 1 salário mínimo	28 (56,3)	27 (53,8)	>0,90
2 a 4 salários mínimos	16 (33,3)	18 (34,6)	
Mais de 4 salários mínimos	5 (10,4)	6 (,5)	
Orientação Sexual			
Homossexuais/ Bissexuais	12 (24,0)	16 (30,0)	0,658
Heterossexuais	37 (75,5)	37 (69,8)	

HIV: vírus da imunodeficiência humana
G1 (Grupo 1): Pacientes com macrocitose; G2 (grupo 2): Pacientes sem macrocitose. Teste exato de Fisher/Wilcoxon

Análise descritiva dos indivíduos quanto aos hábitos de vida e vícios

Em relação às dietas, no G1 apenas um paciente tinha histórico de realização de dieta vegetariana por dois anos, porém, tinha a abandonado há 5 anos. Nenhum paciente entrevistado tinha histórico atual ou prévio de dietas veganas. Dos 49 pacientes avaliados, cinco (10,0%) estavam em uso atual de bebida alcoólica diariamente, todos com ingesta de pelo menos 15g de álcool por dia, e 22 (44,9%) apresentavam histórico de etilismo prévio, por tempo que variava de um a 30 anos, numa média de 16 anos. Além disso, 25 (51,0%) declararam-se tabagistas no momento da entrevista, com tempo de exposição variando de 10 a 60 anos, e 36 (73,0%) relataram ser ex-tabagistas. Por fim, em relação ao uso de drogas, seis (12,0%) faziam uso atual de alguma droga ilícita.

No G2, nenhum paciente estava em vigência de dietas vegetarianas ou veganas. Apenas um paciente já tinha realizado dieta vegetariana e um, vegana, previamente. Dentre os pacientes de G2, apenas dois (3,8%) estava em uso atual de bebida alcoólica diariamente e 13 (25,0%) fizeram uso prévio de bebida alcoólica, por períodos que variavam de seis meses a 40 anos, com média de 20 anos. Em relação ao tabagismo, 17 (32,0%) afirmaram ser tabagistas no momento da entrevista, com tempo variando de dois a 54 anos, com média de 32 anos. Além disso, 24 (45,0%) relataram tabagismo prévio. No que tange ao uso de drogas ilícitas, cinco (9,4%) faziam uso atual de drogas ilícitas e 12 (23,0%) relataram uso prévio.

Das variáveis acima, não houve diferença entre os grupos, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das 102 pessoas vivendo com HIV, de acordo com os vícios e tipos de dietas. Botucatu, 2025.

	G1 (N=49)	G2 (N=53)	
Variáveis	N (%)	N (%)	p-valor
Etilismo atual			
Sim	5 (10,2)	2 (3,8)	0,256
Não	44 (89,8)	51 (96,2)	
Etilismo prévio			
Sim	22 (44,9)	13 (24,5)	0,050
Não	27 (55,1)	40 (75,5)	
Tabagismo atual			
Sim	25 (51,0)	17 (32,1)	0,070
Não	24 (49,0)	36 (67,9)	
Tabagismo prévio			
Sim	36 (73,5)	24 (45,3)	0,070
Não	13 (26,5)	29 (54,7)	
Dieta vegetariana			
Sim	1 (2,0)	1 (1,9)	>0,900
Não	48 (98,0)	52 (98)	
Dieta vegana			
Sim	0 (0)	1 (1,9)	>0,900
Não	49 (100)	52 (98,0)	

HIV: vírus da imunodeficiência humana
G1 (grupo 1): Pacientes com macrocitose; G2 (grupo 2): Pacientes sem macrocitose. Teste exato de Fisher/Wilcoxon

Análise das comorbidades e medicações de uso contínuo

Dos indivíduos avaliados em G1, 30 (61,2%) apresentavam comorbidades, sendo a mais prevalente a dislipidemia, que foi observada em 26 (53,1%) participantes. Devido a esta alta prevalência, a medicação de uso contínuo mais observada foi a estatina, presente em 57,1% do grupo.

Já, em G2, 27 (50,9%) apresentavam alguma comorbidade, sendo que dislipidemia também foi a mais prevalente (28,3%), assim como a estatina foi a medicação mais observada, presente em 34,0% dos casos.

Dentre essas variáveis, na análise descritiva, observou-se maior frequência de dislipidemia entre os casos em comparação aos controles (53,1% vs 28,3%; $p = 0,015$), assim como maior uso de estatinas (57,1% vs 34,0%; $p = 0,028$). Esses dados encontram-se na Tabela 3.

Na análise univariada por regressão logística, a presença de dislipidemia esteve associada a maior chance de macrocitose (OR = 2,86; IC95%: 1,28–6,62; $p = 0,012$), assim como o uso de estatinas (OR = 2,59; IC95%: 1,17–5,87; $p = 0,020$).

Tabela 3: Distribuição das 102 pessoas vivendo com HIV, de acordo com comorbidades e medicações de uso contínuo. Botucatu 2025.

	G1 (N=49)	G2 (N=53)	
Variáveis	N (%)	N (%)	p-valor
Hipertensão arterial sistêmica			
Sim	18 (36,7)	15 (28,3)	0,402
Não	31 (63,3)	37 (71,7)	
Diabetes mellitus			
Sim	6 (12,2)	10 (18,9)	0,422
Não	43 (87,8)	43 (81,1)	
Dislipidemia			
Sim	26 (53,1)	15 (28,3)	0,015
Não	23 (46,9)	38 (71,7)	
Hipotireoidismo			
Sim	4 (8,2)	3 (5,7)	>0,708
Não	45 (91,8)	50 (94,0)	
Uso de metformina			
Sim	6 (12,2)	8 (15,1)	0,777
Não	43 (87,8)	45 (84,9)	
Uso de inibidores de bomba de prótons			
Sim	5 (10,2)	5 (9,4)	>0,90
Não	44 (89,8)	48 (90,6)	
Uso de estatinas			
Sim	28 (57,1)	18 (34,0)	0,028
Não	21 (42,9)	35 (66,0)	

HIV: vírus da imunodeficiência humana
G1 (grupo 1): Pacientes com macrocitose; G2 (grupo 2): Pacientes sem macrocitose. Teste exato de Fisher/Wilcoxon

Análise da casuística quanto à infecção pelo HIV e à TARV

Em G1, mais da metade do grupo (55,1%) vive com HIV por período de seis a 15 anos, e a mesma proporção (55,1%) fez uso de TARV entre seis e 15 anos. Das medicações de uso prévio, 23 (46,9%) fizeram uso da zidovudina, sendo que 65,0% fizeram uso de até cinco esquemas de tratamento.

Já em G2, quase a metade (49,0%) vive com HIV entre seis e 15 anos, sendo que 29 (55,0%) fizeram uso prévio de zidovudina e 77,0% fizeram uso de até cinco esquemas de tratamento.

Dentre as variáveis tempo de infecção, tempo e quantidade de esquemas de TARV utilizados, uso prévio de zidovudina, estavudina e didanosina, não foram observadas diferenças entre os grupos.

Tais dados estão detalhados na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição das 102 pessoas vivendo com HIV, de acordo com aspectos relacionados à infecção pelo HIV e TARV. Botucatu, 2025.

Variáveis	G1 (n=49) N (%)	G2 (n=53) N (%)	p-valor
Tempo vivendo com HIV (em anos)			
Menos de 5	1 (2,0)	8 (15,0)	0,140
6 a 15	27 (55,1)	26 (49,0)	
16 a 25	12 (24,4)	11 (20,7)	
Mais de 25	9 (18,3)	8 (15,0)	
Tempo de TARV (em anos)			
Menos de 5	1 (2,0)	8 (15,0)	0,140
6 a 15	27 (55,1)	26 (49,0)	
16 a 25	12 (24,4)	11 (20,7)	
Mais de 25	9 (18,3)	8 (15,0)	
Quantidade de esquemas já utilizados			
Menos de 5	32 (65,0)	41 (77,0)	0,40
5 a 10	13 (27,0)	10 (19,0)	
11 a 20	4 (8,2)	2 (3,8)	
Uso prévio de zidovudina			
Sim	23 (46,9)	29 (54,7)	0,552
Não	26 (53,1)	24 (45,3)	
Uso prévio de didanosina ou estavudina			
Sim	9 (18,4)	9 (17,0)	>0,90
Não	40 (81,6)	44 (83,0)	
Esquema único atual			
Sim	9 (18,0)	11 (21,0)	>0,90
Não	40 (82,0)	42 (79,0)	

HIV: vírus da imunodeficiência humana. G1 (grupo 1): Pacientes com macrocitose; G2 (grupo 2): Pacientes sem macrocitose. Teste exato de Fisher/Wilcoxon

Análise da casuística quanto aos exames laboratoriais

A média dos níveis de VCM dos participantes de G1 foi de 104,4 μmm^3 , com variação de 101,4 a 116,0 μmm^3 , enquanto, no G2, a média foi de 94,7 μmm^3 , sendo a variação de 83,0 a 100,6 μmm^3 .

Do total da casuística, 90,0% apresentavam carga viral abaixo do limite de detecção. A maioria (71,0% de G1 e 68,0% de G2) apresentava contagens de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm³. Em 41,9% dos participantes de G1 e em 36,0% dos de G2 apresentavam-se respectivamente, com o *nadir* de T CD4+ entre 200 e 500 células/mm³, sendo que em 34,9% de G1 e 54,0% de G2 foi abaixo de 200 células/mm³.

Cerca de metade dos indivíduos de G1 e de G2 apresentaram algum grau de deficiência de vitamina B12, de acordo com suas dosagens séricas.

Quanto ao ácido fólico, apenas oito (16,0%) participantes de G1 e sete (13,0%) de G2 apresentavam níveis abaixo do valor de referência.

No entanto, não houve diferenças na comparação entre os grupos em relação às dosagens acima descritas, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5: Distribuição das 102 pessoas que vivem com HIV estudadas, de acordo com os exames laboratoriais. Botucatu, 2025.

		G1 (n=49)	G2 (n=53)	
Variáveis		N (%)	N (%)	p-valor
VCM	médio			
(μmm^3)		100,4	94,7	<0,001
Carga viral em cópias de RNA/mL				
<50		44 (90,0)	48 (91,0)	
50-200		4 (8,2,0)	5 (9,4)	>0,90
>500		1 (2,0)	0 (0)	
Linfócitos TCD4+ em número absoluto de células/mm ³				
>500		35 (71,0)	36 (68,0)	
200-500		14 (29,0)	17 (32,0)	0,830
<200		0 (0)	0 (0)	
Nadir de linfócitos TCD4+ em número absoluto de células/mm ³				
>500		10 (23,3)	5 (10,0)	
200-500		18 (41,9)	18 (36,0)	0,110
<200		15 (34,9)	27 (54,0)	
Vitamina B12 em pg/mL				
>300		25 (51,0)	25 (47,2)	
200 a 300		13 (27,0)	13 (24,5)	0,870
<200		11 (22,0)	15 (28,3)	
Ácido fólico em ng/mL				
<3,1		8 (16,0)	7 (13,0)	
>3,1		41 (84,0)	46 (87,0)	0,782

HIV: vírus da imunodeficiência humana
G1 (grupo 1): Pacientes com macrocitose; G2 (grupo 2): Pacientes sem macrocitose. Teste exato de Fisher/Wilcoxon

Interpretação dos resultados por análise multivariada

A partir das análises univariadas já apresentadas, foi realizada análise multivariada. Dessa forma, dislipidemia foi considerada fator de risco e alta escolaridade fator de proteção para ocorrência de macrocitose em PVHIV, conforme evidenciado na Figura 1.

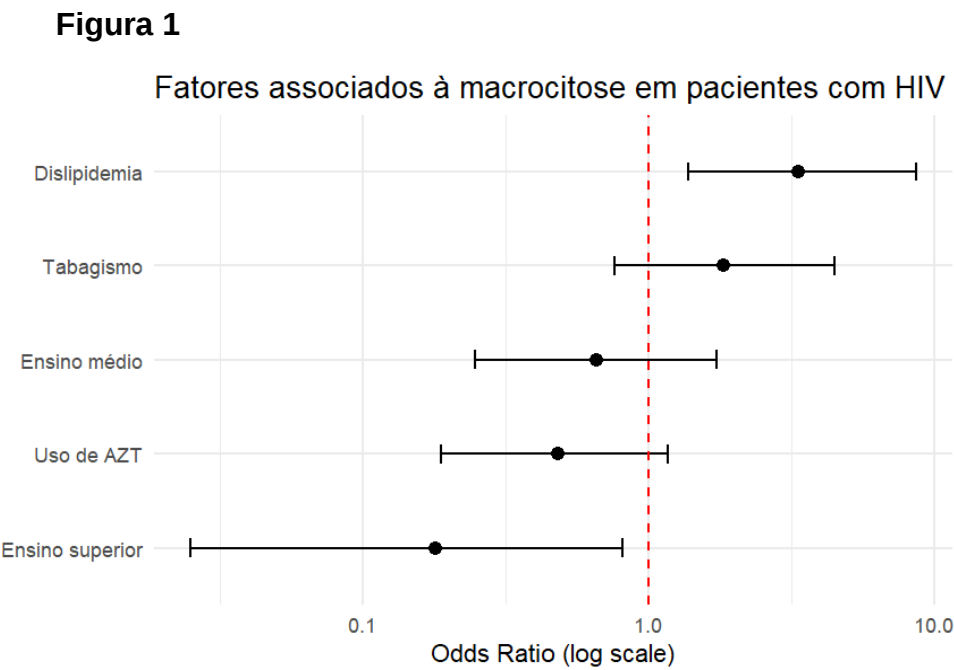


Figura 1. Fatores associados à macrocitose em pessoas que vivem com HIV por análise multivariada.

DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais associados à ocorrência de macrocitose, na ausência de anemia em 102 PVHIV em seguimento em um serviço especializado no interior de São Paulo.

No total da casuística avaliada, houve predomínio de indivíduos do sexo masculino, o que condiz com dados oficiais do Ministério da Saúde ⁽⁵⁾, que também evidenciou maior proporção de homens, no período de 1991 e 2025, dentre 683 mil casos notificados de infecção pelo HIV no Brasil, sendo a razão de sexos de 28 casos em homens para cada 10 casos em mulheres em 2024.

Em relação aos aspectos raciais, mais de dois terços da casuística do presente estudo autodeclarou-se branca, o que diverge dos dados notificados no Brasil na última década, mostrando aumento progressivo de indivíduos pardos e pretos⁽⁵⁾. Tal divergência pode ser explicada pelo perfil epidemiológico da cidade de Botucatu, cuja maior parte da população é autodeclarada branca, de acordo com o censo do IBGE de 2022 ⁽⁵¹⁾, ainda que o serviço também atenda pacientes de outras cidades da mesma e de outras regiões.

No Boletim Epidemiológico de HIV/Aids de 2025⁽⁵⁾, a escolaridade mais prevalente foi de ensino médio completo (31,7%), seguido de ensino superior completo ou incompleto (28,0%), mostrando diferença em relação ao presente estudo, pois mais a metade da amostra cursou até ensino fundamental e um pouco mais de um quarto cursou até ensino médio. Assim, evidencia-se menor grau de escolaridade da população aqui estudada quando comparado aos dados nacionais.

Além disso, mais da metade dos participantes aqui avaliados apresentava renda familiar muito baixa, de até um salário mínimo, evidenciando grande fragilidade social desses pacientes, o que pode resultar em insegurança alimentar, com possível impacto em déficits

nutricionais e repercussões em exames laboratoriais hematimétricos. Na presente pesquisa, após análise multivariada, observou-se que a alta escolaridade foi considerado fator protetor para ocorrência de macrocitose nas PVHIV em uso de TARV.

Outro dado relevante foi a orientação sexual desta casuística, que é composta majoritariamente por pessoas heterossexuais, o que se opõe aos dados do Brasil ⁽⁵⁾ de 2025, que mostrou que mais da metade dos casos de infecção pelo HIV ocorreram em homens que fazem sexo com homens, ainda que em homens acima de 40 anos, a principal via de exposição sexual ao HIV tenha sido a heterossexual.

A faixa etária média dos indivíduos do presente estudo foi de 53,4 anos, sendo que mais de dois terços tinha mais de 50 anos, indicando a atual tendência de envelhecimento cada vez maior das PVHIV, cuja expectativa de vida se assemelha à da população geral, desde a introdução da TARV combinada e potente precoce para todos os indivíduos a partir do diagnóstico da infecção, podendo alcançar 75 anos ^(6, 52,53).

A média da faixa etária foi semelhante nos dois grupos (55,6 vs 51,3) e, apesar da amostra ser composta majoritariamente por idosos, considerando que na PVHIV define-se que idosos são aqueles com mais de 50 anos. No entanto, não se observou associação entre macrocitose e envelhecimento. Tal dado diverge dos estudos de Lee et al.⁽⁵⁴⁾ e de Gamaldo et al.⁽⁵⁵⁾, realizados respectivamente, na Coreia do Sul e nos Estados Unidos da América, na população geral, os quais concluíram que o VCM tende a aumentar com o aumento da idade, podendo ser decorrente de deficiências nutricionais, medicações de uso contínuo e alterações na medula óssea. Não foram encontrados estudos fazendo a mesma associação para as PVHIV.

Tanto o envelhecimento quanto a própria inflamação sistêmica persistente causada pelo HIV, que é mantida mesmo em contextos de carga viral indetectável, e a exposição prolongada à TARV, favorecem maior prevalência e início mais precoce de comorbidades, principalmente

doenças cardiovasculares e endocrinológicas ^(56,57). Este fato também foi observado na amostra aqui avaliada, na qual mais da metade dos indivíduos apresentava alguma comorbidade, sendo a dislipidemia, a mais prevalente, seguida da hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*.

Apesar da alta prevalência de comorbidades encontrada no presente estudo, não houve associação entre hipertensão arterial e diabetes *mellitus* com a ocorrência de macrocitose, semelhante ao que é descrito por Strzoda et al. ⁽²⁹⁾, em que não foram encontrados esses dados em PVHIV. Já em relação à dislipidemia, foi encontrada associação entre sua ocorrência com macrocitose, sendo esta, considerada fator de risco para a alteração hematológica. No entanto, não foi encontrado na literatura estudos que estabeleçam correlações semelhantes.

Deve-se ressaltar que a alta prevalência dessas comorbidades, mesmo não estando relacionadas à macrocitose, tema aqui abordado, reforça a importância do cuidado multidisciplinar para essa população, tanto no que tange à rastreios, quanto às medidas profiláticas e terapêuticas, tendo em vista a melhoria de sua qualidade de vida.

Ainda em relação às comorbidades, foi avaliado no presente estudo, o hipotireoidismo, que ocorreu em pequena proporção (5,9%) da casuística, sem associação com macrocitose, com prevalência semelhante nos dois grupos. Este resultado diverge de dados de literatura que atribuem o hipotireoidismo como uma possível causa de macrocitose, visto que leva à diminuição da produção de eritropoietina, com consequente redução do estímulo para proliferação e maturação dos precursores eritroides na medula óssea. Concomitante a esse mecanismo, ocorre também diminuição da oxigenação basal, secundária à redução do metabolismo, o que resulta em diminuição na taxa de divisão dos eritroblastos, levando à produção de macrócitos^(58,59). De forma similar ao envelhecimento, a associação entre macrocitose e hipotireoidismo é bem estabelecida na população geral, não sendo encontrados, no entanto, estudos que a demonstrem em PVHIV.

Para além da questão das comorbidades, torna-se relevante também a avaliação das medicações de uso contínuo, visto que a prevalência de polifarmácia pode ocorrer em mais de 20,0% das PVHIV ⁽⁶⁰⁾. Nesse sentido, alguns medicamentos já são estabelecidos como indutores de macrocitose na população geral, tais como, os inibidores de bomba de prótons e metformina e, no caso das PVHIV, a zidovudina ^(29,27). Os inibidores de bomba de prótons e metformina estavam sendo utilizados na população do presente estudo, em menos de 20,0%, enquanto, a zidovudina tinha sido utilizada previamente em mais da metade dos casos. Romanelli et al. ⁽³²⁾ encontraram associação do uso da zidovudina com macrocitose, sugerindo inclusive que esta pudesse ser um marcador de adesão medicamentosa. O mesmo não foi observado no presente estudo, porém, essa medicação foi encontrada como uso prévio para os participantes com maior tempo de TARV.

A macrocitose, de forma geral, é multifatorial e tem correlação com fatores sociais, tais como, dietas, hábitos de vida ⁽²³⁾.

No presente estudo, esteve praticamente ausente o uso prévio de dietas vegetarianas e veganas, sendo que no momento da entrevista, nenhum indivíduo as realizava. Nesse sentido, dietas com baixo teor de alimentos de origem animal apresentam correlação com macrocitose, pois estão associadas à menor ingestão de vitamina B12, nutriente essencial para a síntese do DNA durante a eritropoiese, sendo que sua deficiência está associada a alterações na divisão celular dos precursores eritroides, resultando em aumento de seu volume, os macrócitos ^(61,62).

Estudos ^(21,62,63) demonstram que a prevalência de deficiência de vitamina B12 em PVHIV varia de 10,0% a 30,0%, enquanto na população geral, varia de 2,0% a 6,0%, a depender dos fatores de risco. Sua ocorrência é secundária à baixa ingestão alimentar, porém, diante de sua maior prevalência em PVHIV, Deminice et al. ⁽⁶⁴⁾ estabeleceram correlação entre o déficit nutricional e aspectos associados ao HIV, no entanto, há divergências na literatura. Assim, os mesmos autores concluíram que maior

tempo de TARV estava relacionado à menores níveis de vitamina B12, enquanto Hepburn et al.⁽³⁹⁾ e Remacha et al.⁽⁶⁵⁾ concluíram em seus estudos que pacientes em vigência da TARV apresentaram menor prevalência de deficiência da vitamina.

Nesse sentido, no presente estudo, 25,0% da amostra apresentava deficiência grave de vitamina B12 e outros 25,0%, deficiência limítrofe, implicando que metade da casuística mostrava algum grau de deficiência, não havendo diferença na comparação entre PVHIV com e sem macrocitose. Não houve, entretanto, associação estabelecida entre macrocitose e deficiência de vitamina B12, o que é similar ao encontrado por Oliveira et al.⁽²¹⁾, Yu et al.⁽³³⁾ e Wobeser et al.⁽⁶⁶⁾ em estudos realizados, respectivamente, no Brasil e nos Estados Unidos da América, em população que vive com HIV.

As questões nutricionais se agravam nas PVHIV, quando se somam fatores que levam à diminuição da absorção intestinal, tais como, a enteropatia associada ao vírus e infecções oportunistas gastrointestinais, exemplificadas por giardíase e criptosporidíase, que causam diarreias crônicas, principalmente naqueles cujas contagens de linfócitos TCD4+ estão abaixo de 200 células/mm³⁽⁶⁷⁾.

Nesse sentido, nenhum participante do presente estudo estava em vigência de diarreias crônicas ou de doenças oportunistas e todos apresentavam contagens de TCD4+ acima de 200 células/mm³.

No caso do ácido fólico, apenas uma pequena parte da casuística apresentava níveis abaixo da referência do laboratório, sem associações com macrocitose e uso de TARV, o que também foi encontrado por Oliveira et al.⁽²¹⁾ e Remacha et al.⁽⁶⁵⁾.

Foram estudados também hábitos de vida, tais como, alcoolismo e tabagismo. Sabe-se que o etilismo é prevalente em pelo o menos 27,0% das PVHIV⁽⁶⁸⁾, enquanto na amostra do presente estudo menos de 10,0% dos participantes ingeria mais de 15g de álcool diariamente, semelhante nos dois grupos. Cerca de um terço da casuística declarou uso prévio de

bebida alcoólica, havendo diferença entre os grupos na análise univariada, sendo esse hábito mais comum no grupo de indivíduos com macrocitose. O mesmo não ocorreu quando da avaliação multivariada.

A macrocitose secundária ao etilismo ocorre pelo efeito tóxico do álcool e do seu metabólito acetaldeído na medula óssea, comprometendo os precursores eritroides, também interferindo na produção de macrócitos ⁽⁶⁹⁾.

Apesar da correlação macrocitose e etilismo estar bem estabelecida na literatura, quando realizados estudos na população geral ^(29,70), o mesmo não ocorreu em PVHIV ⁽³⁴⁾.

Ainda sobre os hábitos de vida, o tabagismo foi prevalente (41,0%) na população estudada, porém, sem diferença entre os grupos. No entanto, quando se analisou tabagismo prévio, a prevalência foi ainda maior (69,0%), sendo mais comum no grupo com macrocitose, não mostrando associação na análise multivariada.

Na população geral, estudos anteriores observaram associação entre tabagismo atual e prévio com macrocitose, sendo estas associações dose-dependente, tanto em relação com o tempo de vício quanto ao tempo de abstinência ⁽⁷¹⁾. O mecanismo fisiopatológico é decorrente do estresse oxidativo e inflamação crônica, além da exposição ao monóxido de carbono, que se liga à hemoglobina, produzindo carboxiemoglobina, que leva à redução na capacidade de transporte de oxigênio ⁽⁷²⁾.

As taxas de tabagismo em PVHIV são maiores do que na população geral ⁽⁷³⁾, no entanto, de forma semelhante aos achados do presente estudo, não foram encontrados trabalhos que estabeleçam associação entre macrocitose e tabagismo.

No que se refere à TARV, alguns estudos ^(34,35) sobre macrocitose em PVHIV demonstraram apenas associação com zidovudina e estavudina. Já, Khawcharoenporn et al. ⁽⁷⁴⁾ encontraram associação com a lamivudina.

A associação da macrocitose com os antirretrovirais é tão marcante na literatura, que sua ocorrência já foi usada como parâmetro de adesão ao

tratamento em pacientes com esquema contendo zidovudina ^(32,37). Genné et al. ⁽³⁴⁾ avaliaram que a estavudina estava associada à macrocitose sem anemia, diferentemente do que costumava ocorrer pelo uso da zidovudina. De forma concordante, Diop et al. ⁽³⁶⁾ concluíram que qualquer medicamento da classe de ITRN pode estar associado à macrocitose.

No entanto, com o avanço da TARV, atualmente ela conta com medicamentos que cursam com menos efeitos colaterais, sendo que a zidovudina, a estavudina e a didanosina deixaram de fazer parte dos esquemas preferenciais de tratamento. Assim, no presente estudo, nenhum participante estava em vigência desses três medicamentos, porém, cerca de metade da casuística fez uso prévio dessas drogas, independentemente de apresentar macrocitose, não se observando associação com a alteração hematológica. Nesse sentido, Yu et al. ⁽³³⁾ avaliaram que o VCM médio diminuiu em cerca de 11,0% em três a seis meses após interrupção da terapia, 14,0% em um ano e 15,0% após dois anos, cujo tempo médio foi de 12,5 meses para normalização, tendo sido mais evidente quando o VCM inicial era maior. Esse fato pode explicar os resultados do presente estudo, visto que os participantes já não faziam uso dessas medicações há muito tempo.

O tempo de TARV também foi avaliado no presente estudo, sob a hipótese de que quanto maior o tempo de exposição aos efeitos colaterais dos medicamentos, maior a chance de desenvolver macrocitose, sendo que 40,0 % da casuística avaliada estava em vigência da TARV há mais de 15 anos, sem diferença entre os grupos.

Além disso, também foi avaliada a quantidade de esquemas utilizadas pelos pacientes, sendo que a maioria dos dois grupos fez uso de até quatro esquemas terapêuticos. Não houve associação do tempo de TARV e da quantidade de esquemas utilizados com a macrocitose, achado semelhante ao estudo de Diop et al. ⁽³⁶⁾, que não encontrou relação entre o tempo de ITRN com o aumento do VCM.

Visto que a maior parte da casuísta estava em vigência da TARV por um longo período, a grande maioria estava com carga viral indetectável, o que ocorreu de forma semelhante nos dois grupos.

Em relação às últimas contagens de linfócitos TCD4+, 70,0% encontravam-se com mais de 500 células/mm³ e, quase metade da casuística apresentou *nadir* de TCD4+ abaixo de 200 células/mm³.

Tanto as contagens de linfócitos TCD4+ atual e seu *nadir*, quanto a carga viral evidenciaram que a maior parte dos participantes estava em seguimento adequado, o que também não se associou à ocorrência de macrocitose.

Da mesma forma, poucos estudos encontraram essa correlação, sendo que dentre estes, Ezeamama et al. ⁽⁷⁵⁾ avaliaram que a ocorrência de anemia macrocítica foi associada à recuperação imunológica mais lenta, a menores níveis de linfócitos TCD4+ e à maior fragilidade. Esses dados não foram avaliados no presente estudo.

Por fim, é importante ressaltar o tempo vivendo com a infecção pelo HIV na amostra avaliada, visto que quase metade dos participantes (40,0%) vive com o vírus há mais de 15 anos. Não houve associação entre esse dado com a ocorrência de macrocitose, o que também não foi encontrado na literatura.

Nesse sentido, os resultados obtidos no presente estudo poderiam sinalizar que a macrocitose pode ser decorrente de variáveis não analisadas e, eventualmente, secundária à fatores como dano direto do HIV na medula óssea, ou ainda, de fatores já avaliados que não tenham sido detectadas pelo modelo estatístico utilizado ou pela eventual pequena casuística avaliada.

Dessa forma, faz-se necessário que futuras pesquisas explorem esses fatores com maiores casuísticas e abordagens longitudinais, visando melhor a estruturação de recomendações clínicas e/ou terapêuticas para o futuro.

CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se que a dislipidemia foi considerada fator de risco para a ocorrência de macrocitose, enquanto a alta escolaridade foi considerada fator protetor.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Considerou-se como limitações do presente estudo a falta de seguimento longitudinal dos participantes e, dessa forma, não foi possível encontrar relação temporal e causal das variáveis.

Além disso, tratou-se de estudo com amostra de conveniência, no qual não foram analisados alguns aspectos nutricionais e alimentares, que poderiam eventualmente se associar ao desfecho avaliado.

IMPACTOS CIENTÍFICO E PRÁTICO DO ESTUDO

O presente estudo poderia embasar a criação de protocolos de investigação de macrocitose em PVHIV, visando detectar precocemente alterações hematológicas malignas. Além disso, com a alta prevalência de deficiência de vitamina B12 assintomática no presente estudo, pode-se criar protocolos de avaliação nutricional das PVHIV, considerando também as deficiências de vitaminas.

REFERÊNCIAS

1. O vírus da Aids, 20 anos depois: [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo.html>
2. AIDS: the Early Years and CDC's Response [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6004a11.htm>
3. Fanale-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5–14.
4. Estatísticas - UNAIDS Brasil [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://unaid.org.br/estatisticas/>
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. *Boletim Epidemiológico de HIV e Aids – Número Especial, Dezembro 2025*. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2025/boletim-epidemiologico-de-hiv-e-aids-numero-especial-dez-2025.pdf>. Acesso em 05 de Jan, 2026.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manejo da infecção pelo HIV em adultos módulo I [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [acesso em 2025 nov 8]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf.
7. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir Lamivudine) study. *J Int AIDS Soc*. 2017 May 9;20(1):21678.
8. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337:734–7.
9. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, et al.; INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>.
10. Turrini G, Chan SS, Klein PW, Cohen SM, Dempsey A, Hauck H, et al. Assessing the health status and mortality of older people over 65 with HIV.

PLoS ONE. 2020 Nov 5;15(11):e0241833.

11. Collins LF, Cunningham SA, Vaughan CP, Ofotokun I. Promoting Healthy Aging in People With HIV—Into a New Era. *JAMA*. 2025;334(5):387–388. doi:10.1001/jama.2025.9244

12. Prosperi MCF, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondì A, et al. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012 Nov 12;12:296.

13. Lv T, Cao W, Li T. HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. *J Immunol Res*. 2021 Sept 29;2021:7316456.

14. Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, Guo H, Gascon R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*. 2004 Aug 15;104(4):942–7.

15. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):2–18.

16. Damtie S, Workineh L, Kiros T, Eyayu T, Tiruneh T. Hematological Abnormalities of Adult HIV-Infected Patients Before and After Initiation of Highly Active Antiretroviral Treatment at Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital, Northcentral Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *HIVAIDS Auckl NZ*. 2021;13:477–84.

17. 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.

18. Obeagu EI, Obeagu GU, Ukibe NR, Oyebadejo SA. Anemia, iron, and HIV: decoding the interconnected pathways: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jan 12;103(2):e36937.

19. Huibers MHW, Bates I, McKew S, Allain TJ, Coupland SE, Phiri C, et al. Severe anaemia complicating HIV in Malawi; Multiple co-existing aetiologies are associated with high mortality. *PloS One*. 2020;15(2):e0218695.

20. Durandt C, Potgieter JC, Mellet J, Herd C, Khoosal R, Nel JG, et al. HIV and haematopoiesis. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 2019 Sept 10;109(8b):40–5.
21. Oliveira OCAD, Oliveira RAD, Souza LDRD. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Feb;44(1):35–9.
22. Otaki Y, Watanabe T, Konta T, Watanabe M, Asahi K, Yamagata K, et al. Macrocytic anemia, kidney dysfunction, and mortality in general population: Japan specific health checkup study. *Sci Rep*. 2024 Dec 30;14:32005.
23. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clin Med Res*. 2006 Sept;4(3):236–41.
24. Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am J Med Sci*. 2000 June;319(6):343–52
25. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009 Feb 1;79(3):203-8. PMID: 19202968..
26. McNamee T, Hyland T, Harrington J, Cadogan S, Honari B, Perera K, et al. Haematinic deficiency and macrocytosis in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2013;8(11):e77743.
27. Wymer A, Becker DM. Recognition and evaluation of red blood cell macrocytosis in the primary care setting. *J Gen Intern Med*. 1990;5(3):192–7.
28. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am*. 1992 May;76(3):581-97. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30341-8. PMID: 1578958.
29. Nogueira-de-Almeida CA, Fernandes SL, Soriano E de A, Lourenço DM, Filho IJZ, Junior NI, et al. Consensus of the Brazilian Association of Nutrology on diagnosis, prophylaxis, and treatment of vitamin B12 deficiency. *Int J Nutrology [Internet]*. 2023 Mar 6 [cited 2025 Nov 8];16(1). Available from: <https://ijn.zotarellifilhoscientificworks.com/index.php/ijn/article/view/274>
30. Younes M, Dagher GA, Dulanto JV, Njeim M, Kuriakose P. Unexplained Macrocytosis: *South Med J*. 2013 Feb;106(2):121–5.

31. Kufel WD. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) Associated Macrocytosis'. [cited 2025 Nov 8]; Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/ijva/international-journal-of-virology-and-aids-ijva-3-018.php?jid=ijva>
32. Romanelli F, Empey K, Pomeroy C. Macrocytosis as an Indicator of Medication (Zidovudine) Adherence in Patients with HIV Infection. *AIDS Patient Care STDs*. 2002 Sept;16(9):405–11.
33. Yu I, Greenberg RN, Crawford TN, Thornton AC, Myint T. Persistence of Macrocytosis after Discontinuation of Zidovudine in HIV-Infected Patients. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(5):512–5.
34. Geené D, Sudre P, Anwar D, Goehring C, Saaïdia A, Hirschel B. Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. *Swiss HIV Cohort Study*. *J Infect*. 2000 Mar;40(2):160–3.
35. Murray HW, Squires KE, Weiss W, Sledz S, Sacks HS, Hassett J, et al. Stavudine in patients with AIDS and AIDS-related complex: AIDS clinical trials group 089. *J Infect Dis*. 1995 Mar;171 Suppl 2:S123-130.
36. Diop ME, Bastard JP, Meunier N, Thévenet S, Maachi M, Capeau J, et al. Inappropriately low glycated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Dec;22(12):1242–7.
37. Steele RH, Keogh GL, Quin J, Fernando SL, Stojkova V. Mean cell volume (MCV) changes in HIV-positive patients taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs): a surrogate marker for adherence. *Int J STD AIDS*. 2002 Nov;13(11):748–54.
38. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):402–410. doi:10.1001/archinte.163.4.402
39. Hepburn MJ, Dyal K, Runser LA, Barfield RL, Hepburn LM, Fraser SL. Low serum vitamin B12 levels in an outpatient HIV-infected population. *Int J STD AIDS*. 2004 Feb 1;15(2):127–33.
40. McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104 Suppl 2:S5-9
41. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2435–42.

42. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181.
43. Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemelä O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med*. 2006 Apr;147(4):191–6.
44. A. O. A. Shwan, H. H. Najmuldeen, N. A. Abdalrahman, H. J. Hamafaraj, and F. Alghofaili, " Prevalence of Vitamin B12 Deficiency and Its Association With Age and Gender in a Healthy Population From Sulaymaniyah City, Iraq," *The FASEB Journal* 39, no. 21 (2025): e71157
45. Allen L. H. How common is vitamin B-12 deficiency? // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009. T. vol. 89. № no. 2. C. p.p. 693S-696S.
46. Slagman A, Harriss L, Campbell S, Muller R, McDermott R. Folic acid deficiency declined substantially after introduction of the mandatory fortification programme in Queensland, Australia: a secondary health data analysis. *Public Health Nutr*. 2019 Dec;22(18):3426-3434.
47. Revell P, O'Doherty MJ, Tang A, Savidge GF. Folic acid absorption in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Intern Med*. 1991 Sept;230(3):227–31.
48. Duggal S, Chugh TD, Duggal AK. HIV and Malnutrition: Effects on Immune System. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:784740.
49. Solomon LR. Low Cobalamin Levels as Predictors of Cobalamin Deficiency: Importance of Comorbidities Associated with Increased Oxidative Stress. *Am J Med*. 2016 Jan 1;129(1):115.e9-115.e16.
50. David Smith A, Refsum H. Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12? *J Intern Med*. 2012;271(2):179–82.
51. IBGE | Cidades@ | São Paulo | Botucatu | Panorama [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/botucatu/panorama>
52. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, Crane H, d'Arminio Monforte A, Egger M, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2023 May;10(5):e295–307.

53. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS Lond Engl*. 2012 Jan 28;26(3):335–43.
54. Lee JY, Choi H, Park JW, Son BR, Park JH, Jang LC, et al. Age-related changes in mean corpuscular volumes in patients without anaemia: An analysis of large-volume data from a single institute. *J Cell Mol Med*. 2022 June;26(12):3548–56.
55. Gamaldo AA, Ferrucci L, Rifkind JM, Zonderman AB. Age-related changes in mean corpuscular volume in adult whites and african americans. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sept;59(9):1763–4.
56. Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, Mackman N. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023 Feb;43(2):175–91.
57. Norbiato G. Endocrine, metabolic, and immunologic components of HIV infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 July;1262:51–5.
58. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kiani node F, Saeedi Kia O, Alizadeh S, et al. Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indices. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;3(2):73–7.
59. Wang M, Lu X, Zheng X, Zhu X, Liu J. Associations among thyroid hormone levels and mean corpuscular volume in adults in the US: A cross-sectional examination of the NHANES 2007–2012 dataset. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 8;103(10):e37350
60. Demirbas ND, Diktas H, Gul O, Derin O, Ozgur U, Aksu SB, et al. Aging with HIV: multimorbidity and polypharmacy burden. *AIDS Care*. 2025 Nov;37(11):1894–904.
61. Allen LH. Micronutrients - Assessment, Requirements, Deficiencies, and Interventions. *N Engl J Med*. 2025 Mar 6;392(10):1006–16.
62. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*. 2016 Nov 29;8(12):767.
63. Patel H, McGuirk R. Vitamin B12 Deficiency: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2025 Sept;112(3):294–300.
64. Deminice R, Vassimon HS, Machado AA, de Paula FJA, Monteiro JP, Jordao AA. Plasma homocysteine levels in HIV-infected men with and without lipodystrophy. *Nutrition*. 2013;29(11–12):1326–30.

65. Remacha AF, Cadafalch J, Sarda P, Barcelo M, Fuster M. Vitamin B-12 metabolism in HIV-infected patients in the age of highly active antiretroviral therapy: role of homocysteine in assessing vitamin B-12 status. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):420–4.
66. Wobeser W, Morgan E, Rumman A, Ford PM. Macrocytosis is a predictor of resting lactate concentrations in persons on dideoxynucleoside therapy for HIV infection. *Int J Infect Dis.* 2012 Apr 1;16(4):e225–7.
67. Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol.* 2008 Jan;1(1):23-30. doi: 10.1038/mi.2007.1. PMID: 19079157; PMCID: PMC2777614.
68. Crane HM, McCaul ME, Chander G, Hutton H, Nance RM, Delaney JA, et al. Prevalence and factors associated with hazardous alcohol use among persons living with HIV across the US in the current era of antiretroviral treatment. *AIDS Behav.* 2017 July;21(7):1914–25.
69. Niemelä O, Parkkila S. Alcoholic macrocytosis--is there a role for acetaldehyde and adducts? *Addict Biol.* 2004 Mar;9(1):3–10.
70. Seppä K, Laippala P, Saarni M. Macrocytosis as a consequence of alcohol abuse among patients in general practice. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991 Oct;15(5):871–6.
71. Pedersen KM, Çolak Y, Ellervik C, Hasselbalch HC, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Smoking and Increased White and Red Blood Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 May;39(5):965–77.
72. Sharafi M, Haghjoo E, Bagheri P, Chijan MR, Baeradeh N, Afrashteh S, et al. Association between smoking status and complete blood cell parameters in baseline data from the Fasa adults cohort study. *Sci Rep.* 2025 Nov 3;15:38340.
73. Johnston PI, Wright SW, Orr M, Pearce FA, Stevens JW, Hubbard RB, Collini PJ. Worldwide relative smoking prevalence among people living with and without HIV. *AIDS.* 2021 May 1;35(6):957-970
74. Khawcharoenporn T, Shikuma CM, Williams AE, Chow DC. Lamivudine-associated macrocytosis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS.* 2007 Jan 1;18(1):39–40.
75. Ezeamama AE, Sikorskii A, Bajwa RK, Tuke R, Kyeyune RB, Fenton JI, et al. Evolution of Anemia Types During Antiretroviral Therapy—

Implications for Treatment Outcomes and Quality of Life Among HIV-Infected Adults. *Nutrients*. 2019 Apr;11(4):755.

76. Younes M, Dagher GA, Dulanto JV, Njeim M, Kuriakose P. Unexplained macrocytosis. *South Med J*. 2013 Feb;106(2):121-5.

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa chamada “Macrocitose em pessoas que vivem com HIV: ação da terapia antirretroviral?”, cujo objetivo será avaliar os fatores associados ao desenvolvimento dessa macrocitose, que é uma alteração do sangue, que é vista no exame de hemograma, sem anemia, em pessoas que vivem com HIV. Este estudo será realizado pela pesquisadora Letícia Mota Silva, médica residente do Programa de Residência Médica em Infectologia e aluna de pós-graduação do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, ambos da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, sob orientação da Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza.

Para a realização deste estudo, em sua consulta de rotina no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, após seu consentimento com assinatura deste documento, será realizada uma pequena entrevista, com duração aproximada de 15 minutos, com perguntas acerca de seus dados pessoais, hábitos de vida, dietas alimentares e adesão ao tratamento antirretroviral, ou seja, aos medicamentos que tratam a infecção pelo HIV.

Além da entrevista, será realizada coleta de sangue para dosagens dos seguintes exames, que não solicitados na rotina de seu atendimento: vitamina B12, ácido fólico e hormônios da glândula tireoide (TSH e T4 livre). Não é necessário jejum ou qualquer outro preparo para a coleta destes exames, que corresponderá ao volume de X mL. Os demais exames que serão analisados já são coletados na rotina de seu atendimento, pois são o hemograma, contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV, não sendo necessária nova coleta, desde que tenha sido realizado com até 3 meses antes da data de hoje.

Para avaliação dos resultados dos exames será analisado seu prontuário no sistema eletrônicos do Serviço. Os dados coletados serão

identidade, e que os mesmos estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas e de que posso retirar este meu consentimento a qualquer hora, sem prejuízo do atendimento neste Serviço ou qualquer outra penalização, firmo meu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, concordando em participar voluntariamente da pesquisa proposta, com a assinatura deste documento.

É válido ressaltar que, em caso de eventuais danos gerados pela presente pesquisa, esteja ele previsto ou não por este Termo, o (a) senhor (a) tem direito a buscar indenização por parte dos envolvidos no projeto (pesquisadora, orientadora e Instituição) de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, em seu item “V.7” referente a “DOS RISCOS E BENEFÍCIOS”.

Botucatu, ____/____/____.

Assinatura do Participante

Pesquisadora Responsável Pesquisadora

Pesquisadora: Letícia Mota Silva

Rua Hortência, 200, Jd Bom Pastor, Botucatu-SP

E-mail: leticia.mota@unesp.br

Orientadora: Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza

SAE de infectologia “Domingos Alves Meira”,

Alameda dos Cedrinhos, 51, Botucatu-SP.

E-mail: lenice.souza@unesp.br

ANEXO 2

Aprovação do comitê de ética em pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MACROCITOSE EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV: AÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL?

Pesquisador: LETICIA MOTA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79177324.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.933.257

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos *Apresentação do Projeto*, *Objetivo da Pesquisa* e *Avaliação dos Riscos e Benefícios* foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 10/06/2024.

Introdução (breve):

A macrocitose é uma alteração laboratorial frequente em pacientes em terapia antirretroviral, podendo estar associada à anemia ou não. Durante muito tempo, ela foi atribuída ao uso da zidovudina (AZT), porém, que deixou de ser uma medicação de primeira linha e a macrocitose continua sendo vista. O objetivo geral deste estudo será avaliar a ocorrência da macrocitose em PVHIV em uso de TARV e sua associação ou não com as medicações antirretrovirais, principalmente com a lamivudina.

Hipótese:

A principal hipótese a ser levantada, é de que a lamivudina, uma das principais medicações da terapia antirretroviral, é o principal fator associado à macrocitose.

Metodologia:

Tratar-se-á de estudo de corte retrospectivo e transversal, no qual iremos avaliar 100 pacientes

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1800

CEP: 18.615-070

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

em seguimento no SAEI, que apresentem macrocitose. Esses 100 pacientes serão divididos em dois grupos, sendo um grupo de paciente em vigência de TARV apresentando macrocitose e outro grupo sem TARV apresentando macrocitose. Iremos avaliar em prontuário histórico das últimas consultas, e aplicaremos uma entrevista para avaliar fatores sociodemográficos de cada indivíduo, além de avaliar em prontuários exames de rotina de atendimento (hemograma, função renal e hepática), e adicionar aos exames solicitados na rotina os exames de função tireoidea, vitamina B12 e ácido fólico. As amostras de sangue serão coletadas como exames de rotina de atendimento, serão enviadas para o Laboratório de Análises Clínicas, como são feitos rotineiramente, e as amostras serão desprezadas após. Com esses dados, Iremos avaliar quais fatores de risco os pacientes de cada grupo apresentam, para realizar posterior avaliação de quais fatores estão associados à macrocitose na população estudada. Não haverá riscos para a população estudada.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo todos os pacientes vivendo com HIV/aids com 18 anos ou mais de idade, que estão e iniciaram acompanhamento, a partir de 01/06/2012, quando foi instalado o sistema eletrônico de prontuários no Serviço.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo gestantes e pacientes com cirrose hepática, em investigação, diagnóstico e tratamento para neoplasias, presença de Infecções oportunistas.

País de origem do estudo: Brasil

Número de participantes do estudo: 100

Não haverá retenção de amostra em Biorrepositório/Biobanco

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

O objetivo geral deste estudo será avaliar a ocorrência da macrocitose em PVHIV em uso de TARV e sua associação ou não com as medicações antiretrovirais, principalmente com a lamivudina.

Objetivo secundário:

Os objetivos específicos serão avaliar o impacto da TARV, do alcoolismo, da deficiência de

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

vitamina B12 e do hipotireoidismo na ocorrência de macrocitose.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do projeto detalhado acima dizem respeito à coleta de sangue, com possibilidade de acidentes de coleta/necessidade de múltiplas punções em caso de dificuldade de acesso. Os pesquisadores serão submetidos à entrevista na qual será questionado quanto à hábitos de vida, o que poderá gerar desconforto no momento dos questionamentos.

Benefícios:

Identificação se há associação entre a macrocitose e a lamivudina, identificando dessa forma, um novo efeito colateral associado à medicação de tratamento do HIV.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo e transversal, com avaliação de prontuário histórico das últimas consultas, e aplicação de uma entrevista para avaliar fatores sociodemográficos de cada indivíduo, além de solicitar exames para avaliar hemograma, função tireoidea, vitamina B12 e ácido fólico.

Local do estudo: Ambulatórios Especializados de Infectologia e Domingos Alves Meira.

O custo será de R\$2.100,00, com financiamento próprio.

Período de recrutamento/coleta de dados do estudo de 21/08/2024 a 31/10/2024.

Cronograma de execução na PB: 21/08/2024 a 28/02/2026 (coleta de dados deverá ser iniciada após aprovação do CEP)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Pendências Anteriores:

1. Quanto às Informações Básicas do Projeto, intitulado e PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2298033.pdf:

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	CEP: 18.618-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809	E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

1.1 O campo "Risco" na Plataforma Brasil é destinado a informar qualquer possibilidade de danos a dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente, isto é, qualquer dano direto/indireto, bem como tardio/imediato, AO PARTICIPANTE DE PESQUISA e não à execução do estudo. Diante do exposto, solicita-se adequar a informação referente ao risco ao participante do estudo, no campo "Risco", na Aba 4 - Detalhamento do Estudo, na Plataforma Brasil (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.22).

Resposta: Conforme solicitado, realizei adequação do campo "Risco" na Plataforma Brasil.

Análise: Pendência Atendida.

1.2 O campo "Benefícios" na Plataforma Brasil é destinado a informar qualquer possibilidade de proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, AUFERIDO PELO PARTICIPANTE e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa na execução do estudo. Diante do exposto, solicita-se adequar a informação sobre o benefício ao participante do estudo, no campo "Benefícios", na Aba 4 - Detalhamento do Estudo, na Plataforma Brasil (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.4).

Resposta: Conforme solicitado, realizei adequação do campo "Benefício" na Plataforma Brasil.

Análise: Pendência Atendida.

1.3 Conforme informado que serão coletados exames fora da rotina, informar como serão custeados os exames.

Resposta: Os exames coletados fora da rotina de atendimento, serão introduzidos na rotina dos pacientes do estudo, pois esses pacientes apresentam alterações laboratoriais (macrocitose), que demandam maior investigação, independentemente da realização dessa pesquisa. Para investigação de macrocitose, os protocolos preconizam investigação de deficiência de vitamina B12 e hipotireoidismo (TSH e T4).

Análise: Pendência Atendida.

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), intitulado "tcle_editado.docx":

2.1 Na página 1 de 2, lê-se: "Não é necessário jejum ou qualquer outro preparo para a coleta destes exames, que corresponderá ao volume de X mL". Solicita-se que o pesquisador informe o volume de sangue que será coletado.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	CEP: 18.618-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809	E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado.

Análise: Pendência Atendida.

2.2 De forma a garantir sua integridade, o documento deve apresentar a numeração das páginas, recomendando-se ainda que essa seja inserida de forma a indicar, também, o número total de páginas, por exemplo: 1 de 2, 2 de 2, por exemplo. Solicita-se adequação.

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado.

Análise: Pendência Atendida.

2.3 Solicita-se que seja exposto de forma clara e objetiva no TCLE que o pesquisador e o patrocinador não irão onerar os planos de saúde, o SUS, ou o próprio participante da pesquisa, responsabilizando-se por todos os gastos relativos aos cuidados de rotina (exames e procedimentos) necessários após assinatura do consentimento livre esclarecido (Resolução nº 466 de 2012, item III.2.o).

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado.

Análise: Pendência Atendida.

2.4 Ressalta-se que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas. No item II.22, da Resolução CNS nº 466 de 2012, define-se riscos da pesquisa como a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Diante do exposto, solicita-se que constem no TCLE os potenciais riscos e desconfortos que o estudo possa acarretar ao participante de pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.b).

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado.

Análise: Pendência Atendida.

2.5 Para melhor esclarecer o potencial candidato a participante de pesquisa, solicita-se constar no TCLE que o estudo conta com os recursos humanos e materiais necessários que garantirão, sem restrição, o bem estar do participante da pesquisa. Também devem ser garantidas condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, de forma gratuita, em casos de danos decorrentes de sua participação no estudo.

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1600

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

Análise: Pendência Atendida.

2.6 A confidencialidade e o sigilo são direitos do participante de pesquisa e, para manter a ética na pesquisa devem ser previstos procedimentos que assegurem a confidencialidade dos dados e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades. Desta forma, solicita-se garantir ao participante que os dados da pesquisa serão utilizados exclusivamente para os fins deste estudo, bem como assegurar o anonimato quando do repasse dos dados. (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.I e IV.3.e).

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado

Análise: Pendência Atendida.

2.7 O Registro do Consentimento Livre e Esclarecido e/ou do Assentimento Livre e Esclarecido deve trazer, de forma explícita, os meios de contato com o/a pesquisador/a responsável (como o endereço, e-mail e telefone nacional). Solicita-se que os telefones de contato dos pesquisadores estejam descritos no termo apresentado.

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado

Análise: Pendência Atendida.

2.8 O Registro do Consentimento Livre e Esclarecido e/ou do Assentimento Livre e Esclarecido deverá garantir a plena liberdade do participante da pesquisa para decidir sobre sua participação, podendo retirar seu consentimento, em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo algum. Solicita-se adequação.

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado

Análise: Pendência Atendida.

3. Quanto ao Projeto Detalhado, intitulado [projeto-plataformabr.pdf](#):

3.1 Solicita-se inserir no projeto detalhado a garantia do pesquisador de que os resultados do estudo serão divulgados para os participantes da pesquisa e instituições onde os dados foram obtidos (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, Item 3.4.1.14).

Resposta: Realizo adequação conforme solicitado.

Análise: Pendência Atendida.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-070

UF: SP Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Após a execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2296033.pdf	10/06/2024 15:26:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa.pdf	10/06/2024 15:26:22	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Outros	Carta_Resposta.docx	10/06/2024 15:24:50	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tce_editado_junho.pdf	10/06/2024 15:21:22	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2296033.pdf	23/05/2024 14:32:05		Aceito
Outros	biorepositorio.pdf	23/05/2024 14:26:20	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Outros	biorepositorio.pdf	23/05/2024 14:26:20	LETICIA MOTA SILVA	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_HIV_macrocitose_ma lo.pdf	16/05/2024 10:55:01	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_HIV_macrocitose_ma lo.pdf	16/05/2024 10:55:01	LETICIA MOTA SILVA	Postado
Outros	AnuenciadoAssinada_malo.pdf	16/05/2024 10:53:05	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Outros	AnuenciadoAssinada_malo.pdf	16/05/2024 10:53:05	LETICIA MOTA SILVA	Postado

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1600 E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.933.257

Outros	TermoDeAnuenciainstitucionalAssinada_malo.pdf	16/05/2024 10:52:30	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciainstitucionalAssinada_malo.pdf	16/05/2024 10:52:30	LETICIA MOTA SILVA	Postado
Outros	anuenciasael_malo.pdf	16/05/2024 10:51:34	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Outros	anuenciasael_malo.pdf	16/05/2024 10:51:34	LETICIA MOTA SILVA	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_editado_malo.pdf	16/05/2024 10:49:55	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_editado_malo.pdf	16/05/2024 10:49:55	LETICIA MOTA SILVA	Postado
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada_malo.pdf	16/05/2024 10:43:56	LETICIA MOTA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada_malo.pdf	16/05/2024 10:43:56	LETICIA MOTA SILVA	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Julho de 2024

Assinado por:
EMÍLIO CARLOS CURCELLI
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO 3**Questionário aplicado aos participantes**

Questionário/entrevista: Nome do paciente, idade / RG do hospital

1. Qual é a sua etnia?
() Branco () Negro () Pardo () Amarelo () Indígena
2. Qual o seu status civil?
() Solteiro () Casado () União estável () Viúvo
3. Com qual sexo você se identifica?
() Feminino () Masculino () Não me identifico
4. Qual é a sua escolaridade?
() Ensino fundamental completo () Ensino fundamental incompleto
() Ensino médio completo () Ensino médio incompleto
() Graduação completa () Graduação incompleta
() Pós graduação () Nunca estudei
5. Qual é a sua profissão?
6. Qual é a sua renda familiar?
() 1 salário mínimo () 2 a 5 salários mínimos () 5 a 10 salários mínimos
() Mais de 10 salários mínimos
7. Qual é a sua orientação sexual?
() Heterossexual () Homossexual () Outro
8. Quantas parcerias sexuais você teve no último mês?
() 0 () 1 () 2-4 () 5-10 () 11-20 () Mais de 20
9. Você faz ingestão de bebida alcoólica diariamente?
() Sim () Não
10. Se sim para a pergunta 9, qual a quantidade de bebida ingerida?
11. Se sim para a pergunta 9, há quanto tempo você faz ingestão de bebida alcoólica?
12. Você já fez ingestão de bebida alcoólica diariamente?
13. Se sim para a pergunta 12, por quanto tempo fez uso?
14. Se sim para a pergunta 12, há quanto tempo parou?
15. Você fuma?

☐ Sim ☐ Não

16. Se sim para a pergunta 15, quantos cigarros ao dia?

☐ Menos de 5 ☐ 6 a 10 ☐ 11 a 20 ☐ 21 a 30 ☐ 30 a 40 ☐ Mais de 40

17. Se sim para a pergunta 15, há quanto tempo você fuma?

18. Você já fumou?

19. Se sim para a pergunta 18, por quanto tempo fez uso?

20. Se sim para a pergunta 18, há quanto tempo parou??

21. Você faz uso de alguma droga?

☐ Sim ☐ Não

22. Se sim para a pergunta 21, qual droga?

23. Se sim para a pergunta 21, há quanto tempo você faz uso de drogas?

24. Você já fez uso de alguma droga?

25. Se sim para a pergunta 24, por quanto tempo fez uso?

26. Se sim para a pergunta 24, há quanto tempo parou?

27. Você faz dietas vegetarianas/vegas ?

☐ Sim, vegetariana ☐ Sim, vegana ☐ Não

28. Se sim para a pergunta 27, durante quanto tempo faz a dieta?

29. Se sim para a pergunta 27, você realiza reposição de vitamina B12?

30. Se sim para a pergunta 27, você já fez reposição de ácido fólico?

31. Você já fez dietas vegetarianas ou veganas?

32. Se sim para a pergunta 31, durante quanto tempo você fez a dieta?

33. Se sim para a pergunta 31, há quanto tempo você parou a dieta?

34. Há quanto tempo você recebeu o diagnóstico de HIV?

☐ Menos de um ano ☐ De 1 a 5 anos ☐ De 5 a 10 anos ☐ De 10 a 20 anos ☐ De 21 a 30 anos ☐ Mais de 30 anos