

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES HIV/AIDS SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Aline Aparecida Custódio¹
Amilton Marques²

RESUMO

Hoje com o avanço das pesquisas relacionadas ao desenvolvimento de novas tecnologias e alternativas para garantir a saúde e bem estar, existem fármacos que são utilizados como terapia antirretroviral, mas que não apresentam informações que possam esclarecer efeitos adversos causados, como alterações de nível hematológico e imunológico. Este trabalho busca organizar as informações já existentes das alterações hematológicas e mudanças no perfil hematológico detectadas em pacientes HIV/AIDS submetidos à terapia antirretroviral utilizando os fármacos da classe dos inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores de protease. Estudos comprovam que as células mais afetadas pelo HIV são os linfócitos TCD4+. Relatos de anemia, linfocitopenia, neutropenia e trombocitopenia são hoje as principais anormalidades hematológicas encontradas em indivíduos infectados pelo HIV que fazem uso dos antirretrovirais. Reforçando a tendência de novos estudos que desenvolvam e associem os fármacos já existentes no combate ao vírus HIV minimizando os efeitos indesejáveis da AIDS.

Palavras-chave: HIV/AIDS. Antiretrovirais. Alterações hematológicas.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos antiretrovirais são utilizados com intuito de minimizar os danos causados pelo vírus HIV no sistema imune de pacientes infectados. Contudo a terapia antirretroviral a longo prazo pode provocar alterações no sistema hematológico e imunológico gerando efeitos adversos, causando também alterações na hematopoiese, afetando assim a quantidade de linfócitos CD4, granulócitos, monócitos.

¹ Aluna do Curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG. Email: alineapcustodio@hotmail.com.

² Professor do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG. Email: baselua@uol.com.br.

Para que seja possível discutir as alterações hematológicas em nível geral e os aspectos celulares encontrados em pacientes HIV/AIDS submetidos à terapia com antiretrovirais, é necessário obter informações sobre as principais mudanças no perfil hematológico em relação à serie eritrocitária e leucocitária do sangue de pacientes que fazem uso destes medicamentos, especificamente os inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease, que possibilitam a avaliação dos parâmetros qualitativos e quantitativos do perfil hematológico destes pacientes. Sendo este o maior objetivo deste trabalho.

2 AIDS E HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é considerada uma doença pandêmica causada pelo vírus HIV (Human immunodeficiency vírus). (GALLO et al, 1988 apud PEÇANHA et al, 2002, p. 1108). É classificada como manifestação avançada do vírus HIV, que causa a perda da imunidade natural dos indivíduos, tornando-os vulneráveis a doenças secundárias. (VERONESI et al, 1996 apud SAVI et al, 2011, p.138).

Os primeiros casos de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS) foram relatados nos EUA (Estados Unidos da América), Haiti e África Central nos anos de 1977 e 1978, porém só mais tarde em 1982 foram definidos e considerados como AIDS, possibilitando assim a classificação da nova síndrome. No Brasil casos foram inicialmente relatados no ano de 1980. (BRASIL, [2010?], p. 1).

Segundo o Boletim Epidemiológico AIDS 2010, atualmente a AIDS no Brasil contabiliza números atualizados pelo Ministério da Saúde, em 592.914 casos registrados desde o ano de 1980. Mesmo a doença sendo considerada manifesta, a epidemia continua estável. Em 2009 foram relacionados ao banco de dados, 3.398 casos de AIDS em jovens na faixa etária de 13 a 24 anos de idade; considerando-se uma taxa de incidência de 8,3 casos por 100 mil habitantes, o que representa 11,3% (66.751) dos casos acumulados no país desde 1980 até junho 2010. (BRASIL, 2010, p. 1)

Resultados reforçam a tendência de queda na incidência de casos de AIDS em crianças menores de cinco anos, informações estas comparadas aos anos de 1999 e 2009, podendo esses resultados confirmar a eficácia da política de redução da transmissão vertical do HIV, mas em relação aos jovens, a pesquisa aponta que, apesar destes terem um elevado conhecimento sobre a prevenção da AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis, há uma tendência no crescimento de casos com HIV. Uma hipótese para este aumento são as

relações heterossexuais, homossexuais, bissexuais, quando comparada a menor incidência resultante da transmissão sanguínea e vertical. (BRASIL, [2010?], p. 1]).

O HIV afeta o sistema imunológico, responsável pela defesa do organismo em diversas patologias. Este vírus utiliza proteínas de superfície das células do sistema imune para penetrar e causar a infecção. (RANG et al, 2003, p.746).

A glicoproteína gp 120 presente na superfície do envelope do HIV se liga à molécula de CD4 e posteriormente uma outra glicoproteína gp 41, realizando a fusão da membrana plasmática da célula T com o envelope viral. (RANG et al. 2003, p. 746).

A infecção da célula ocorre quando o vírus HIV se liga a um receptor celular, geralmente o T CD4+, através da proteína gp 120. (SOUZA; ALMEIDA, 2003, p. 366). O principal correceptor para HIV-1 é o CD4, proteína do tipo imunoglobulina (Ig) que é expressa na superfície das células T e macrófagos. (KOWALSKI et al. 1987 apud PEÇANHA et al, 2003, p. 1108).

Então o vírus se adere á membrana celular e libera o conteúdo do capsídeo no citoplasma celular. A enzima transcriptase reversa do HIV realiza a produção de uma cópia de DNA a partir do RNA viral. Essa cópia de DNA de dupla hélice é levada ao núcleo celular onde a enzima integrase tem como função incorporar o DNA viral ao material genético do hospedeiro. O próximo passo na expressão dos genes virais é a transcrição do RNA a partir do DNA do HIV e a tradução das proteínas virais. (SOUZA; ALMEIDA, 2003, p. 366).

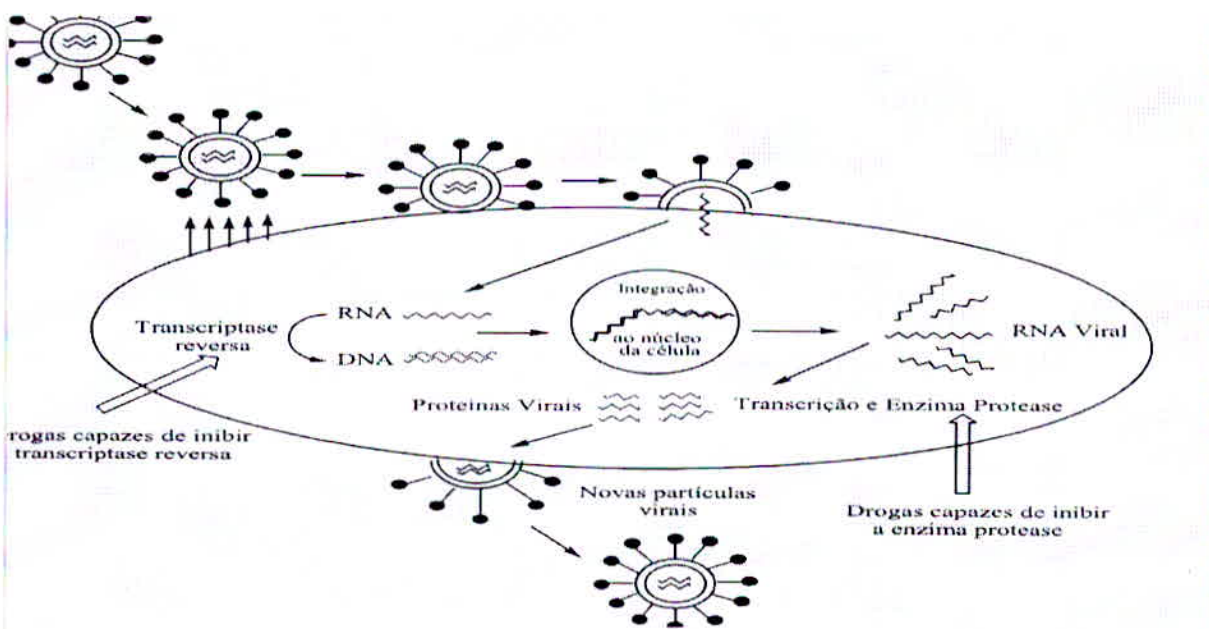


Figura 1. Esquema do ciclo lisogênico do vírus HIV na replicação viral com as etapas em que atuam os medicamentos antiretrovirais disponíveis. Fonte: (SOUZA; ALMEIDA, 2003).

Esse vírus altera o DNA celular e realiza cópias do seu próprio material genético. Depois da multiplicação o vírus rompe os linfócitos e vai à busca de outras células para continuar a infecção. A AIDS é o estágio mais avançado da doença que afeta o sistema imunológico. (BRASIL, [2010?], p. 1)).

No interior da célula hospedeira, o HIV integra-se ao DNA hospedeiro, sofre a transcrição e passa a produzir vírions quando está célula for ativada. Uma grande parte do vírus que se encontra no interior celular pode permanecer latente por um longo período antes de receber o estímulo para entrar em atividade e se proliferar. (RANG et al, 2003, p.747).

O sistema imune produz anticorpos para combater diversos componentes do HIV, mas a ação dos linfócitos citotóxicos é que impedem a disseminação viral, no momento em que este libera fatores anti-HIV e destrói as células infetadas pelo vírus. Devido a esta infecção há uma perda progressiva de células T auxiliares CD4, caracterizando a infecção, mas não há estudos que esclareçam a razão desta perda, hipóteses julgam que possam resultar de lesões diretas, ou destruição de linfócitos citotóxicos. (RANG et al, 2003, p.747).

Os vírus recém formados deixariam de ser infectantes se a enzima protease do HIV, responsável pelo processamento das poliproteínas virais em proteínas e enzimas funcionais não estivesse ativa. (SOUZA; ALMEIDA, 2003, p. 367).

A terapia antirretroviral é utilizada com o objetivo de retardar o avanço da imunodeficiência e/ou restaurar também a imunidade aumentando a expectativa e a qualidade de vida do individuo infectado. (TOLEDO, 2007 apud SAVI et al, 2011, p.138).

3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O avanço científico das pesquisas relacionadas aos estudos de novos medicamentos possibilita informações que demonstram que a terapia antirretroviral a longo prazo pode provocar algumas alterações no sistema hematológico e imunológico dos pacientes infectados pelo vírus HIV, que passam a sofrer efeitos adversos decorrentes do uso destes medicamentos.

A terapia antirretroviral de alta atividade (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy) surgiu com a necessidade de evitar o desenvolvimento da resistência viral às drogas e como o objetivo de diminuir a capacidade da dose causar efeitos adversos. (BEACH et al, 1998 apud SAVI et al, 2011, p. 138).

Esta terapia utiliza de fármacos de classes já conhecidas, como os antiretrovirais inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa, que agem na enzima transcriptase reversa através do mecanismo de adesão na cadeia de DNA que o vírus desenvolve, causando

alterações nesta cadeia e impedindo desta forma a multiplicação viral. Alguns medicamentos representantes desta classe são Zidovudina, Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e outros fármacos que se encontram em fase de desenvolvimento. (BRASIL, [2010?], p. 1)).

Esses inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa são fosforilados por enzimas da célula hospedeira, produzindo 5'-trifosfato, componente que realiza a competição com os trifosfatos celulares correspondentes ao hospedeiro, estes são considerados como substratos essenciais para a formação do DNA pró-viral através da transcriptase reversa do vírus. Quando ocorre a inclusão do componente 5'-trifosfato na cadeia de DNA viral em multiplicação há interrupção desta cadeia. (RANG et al, 2003, p.749).

Neste estudo, o Zidovudina será citado com maiores detalhes para a introdução dos medicamentos antirretrovirais da classe dos inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa pelo fato de ter sido o primeiro fármaco a ser empregado na terapia antirretroviral.

Também conhecido como AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina) o Zidovudina, é um análogo da timidina e foi o primeiro fármaco a apresentar atividade anti-HIV, sendo sintetizado pela primeira vez em 1964 por Horwitz na Fundação contra o Câncer de Michigan. (HORWITZ et al, 1964 apud SOUZA; ALMEIDA, 2003, p. 367).

Já a classes dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa agem bloqueando diretamente a ação da enzima e a multiplicação viral, e apresentam como exemplos destes fármacos o Efavirenz, Nevirapina e Etravirina. (BRASIL, [2010?], p. 1)). Esta classe é considerada na sua maioria como, substratos, indutores ou inibidores em graus variáveis das enzimas hepáticas do citocromo P450. (RANG et al, 2003, p.751).

Os inibidores de protease agem na enzima protease, bloqueando a ação de lise das ligações peptídicas, impossibilitando assim a produção de novas cópias de células infectadas pelo HIV, utilizando os medicamentos o Amprenavir, Nelfinavir e Ritonavir como suporte para a terapia. (BRASIL, [2010?], p. 1)).

4 PRINCIPAIS EFEITOS HEMATOLÓGICOS DOS ANTIRRETROVIRAIS

Segundo os estudos existentes é possível hoje afirmar que as células mais afetadas pelo HIV são os linfócitos TCD4+; estes são responsáveis pela organização e o direcionamento da resposta imunológica diante da agressão, reconhecendo os microrganismos invasores. Na infecção o sistema de defesa se torna deficiente e perde aos poucos a capacidade de resposta imunológica adequada e eficaz. Essa falha na defesa torna o indivíduo vulnerável a diversas doenças que em circunstâncias que não há uma infecção o sistema

imunológico reagiria com uma resposta imunológica mais rápida e eficaz. (BRASIL, [2010?], p. 1]).

As anormalidades hematológicas podem ser encontradas em todos os estágios da doença causada pelo HIV e envolve a medula óssea, os elementos celulares do sangue periférico e os fatores de coagulação. (SANDE et al, 1997 apud SAVI et al, 2011, p.140).

A carga viral e a contagem de células T CD4+ são marcadores prognósticos importantes para o monitoramento da infecção pelo HIV e acompanhamento da evolução da doença nos pacientes infectados. (DAMINELLI et al, [2009?], p. 01).

Roitt afirma que a contagem de células CD4 em pacientes HIV é a melhor alternativa para determinar a progressão da infecção. Resultados da contagem absoluta de células CD4 abaixo de 500 células/ μ l são indicativos de perda de imunidade e susceptibilidade as infecções oportunistas. (ROITT et al, 1993 apud SAVI et al, 2011, p. 140).

A infecção pelo HIV pode causar várias alterações hematológicas, como efeito supressivo do próprio vírus, levando a uma hematopoiese ineficaz, gerando doenças infiltrativas da medula óssea, desregulação do sistema imune e deficiências nutricionais. (SEMBA; GRAY, 2001 apud OLIVEIRA et al, 2011, p.35).

Estudos demonstram que anemia, linfocitopenia, neutropenia e trombocitopenia são as principais anormalidades hematológicas encontradas em indivíduos infectados pelo HIV. Sendo na maioria das vezes uma anemia normocítica e normocrômica, porém pacientes que fazem uso de antirretrovirais (zidovudina, estavudina), apresentam uma anemia macrocítica. (LEE et al, 1998 apud SAVI et al, 2011, p.140).

O Zidovudina (AZT) pode causar comumente efeitos indesejáveis como anemia e neutropenia, como mostram estudos associados à administração por longo prazo. Já os fármacos Didanosina (ddI), Lamivudina (3TC), Estavudina (d4T) e Abacavir (ABC) não demonstraram informações sobre as alterações hematológicas existentes até o presente estudo. (RANG et al, 2003, p.750-751).

A Etravirina foi aprovada pela Administração Federal para Drogas e Alimentos (FDA) dos Estados Unidos, para uso em combinação com outros antirretrovirais, utilizando para o tratamento de infecção pelo HIV-1 em adultos que já fizeram tratamento antirretroviral anterior e que apresentam sinais de variantes de HIV-1 resistentes a fármacos desta classe dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e outros antirretrovirais. (KATLAMA et al, 2009; FDA ETRAVIRE, 2008 apud BRITO, 2011, p. 164). Através de estudos recentes é possível afirmar que a Etravirina é o primeiro fármaco desta classe que demonstra atividade em pacientes cujo tratamento com outros inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

(INNTR) apresentaram falha virológica. É utilizado nesta população, provavelmente em combinações com inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (INTRs) e inibidores de protease (IPs). (BRITO, 2011, p. 164)., entretanto não há informações de alterações hematológicas destes fármacos representados pelo Efarivenz (EFZ), Nevirapina (NVP) e Etravirina, apenas relatos de efeitos neurológicos e físicos, não sendo considerados como alterações de interesse neste estudo.

5 DISCUSSÃO

Savi relata que a terapia utilizando o AZT (Zidovudina), dependendo da dose ministrada ao indivíduo pode estar associada à toxicidade hematológica que causa anemia, macrocitose, eritropoiese ineficaz e pancitopenia, mas quando associado a terapia tripla, onde este é combinado com mais duas outras drogas, ou utilizado em doses menores, o grau de toxicidade reduz, quando comparado a monoterapia em altas doses. (STEINBERGHN et al, 1991; POTTS et al, 1992 apoud SAVI et al, 2011, p. 148).

Os estudos permitiram afirmar que o tipo de anemia predominante é a normocítica e normocrômica e esta demonstra estar mais evidente na combinação de estavudina/lamivudina. (SAVI et al, 2011, p. 148).

A multiplicidade dos processos que envolvem a fisiopatologia da AIDS faz com que os estudos das alterações hematológicas sejam diversificados, exigindo uma análise laboratorial e clínica que esclareça de maneira objetiva e definitiva quais as possíveis causas de anemia, determinando a terapia adequada para reverter ou minimizar essa alteração. (SAVI et al, 2011, p. 148).

As pesquisas relacionadas à AIDS hoje permitem transformar uma infecção aguda letal em uma doença crônica e controlável, onde cada vez mais é possível a descoberta de drogas mais potentes para os diferentes tipos de HIV resistentes, que apresentem efeitos colaterais e custos reduzidos. (SOUZA; ALMEIDA, 2003, p. 372).

6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados pelos estudos existentes sobre os antirretrovirais empregados na terapia de combate ao HIV/AIDS e os efeitos adversos encontrados com o uso prolongado ou não destes fármacos, é demonstrado com clareza a necessidade de maiores incentivos nas pesquisas e até mesmo um maior comprometimento dos envolvidos neste desafio para encontrar alternativas farmacológicas que possam minimizar os danos causados pelo vírus no sistema imunológico e hematológico do indivíduo infectado, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN HIV/AIDS PATIENTS UNDERGOING ANTIRETROVIRAL THERAPY

ABSTRACT

Today with the advancement of research related to the development of new technologies and alternatives to ensure the health and well-being, even there are drugs that are used as therapy antiretroviral therapy, but that does not present information which would clarify adverse effects caused, as immune haematology and level changes. This work seeks to organize the information already existing haematological changes and changes in the profile haematology detected in HIV/AIDS patients undergoing antiretroviral therapy therapy using drugs of nucleosides and inhibitor class not nucleosides of reverse transcriptase and protease inhibitors. Studies prove that most affected by HIV cells are lymphocytes TCD4. Reports of anemia, neutropenia and thrombocytopenia are linfocitopenia, today the major hematologic abnormalities found in HIV-infected individuals that make use of antiretroviral. Reinforcing the trend of new studies that develop and associate the existing drugs to combat HIV/AIDS by minimizing the adverse effects of AIDS.

Keywords: HIV/AIDS, Antiretrovirals, Hematologic Alterations

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, [2010?]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-0>>. Acesso em: 09 abr. 2011.

_____. Aids e DST. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 7, n. 1, 2010.

_____. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRITO, M. A. Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 159-168, 2011.

DAMINELLI, E. N. et al. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2010nahead/aop07010.pdf>>. Acesso em: 03 abr. 2011.

DYKE, K. V.; WOODFORK, K. Fármacos antivirais. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 535-548.

LEWI, D. S. et al. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: PRADO, F. C., RAMOS, J., VALLE, J. R. **Atualização Terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento**. 21. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003. p. 288-293.

OLIVEIRA, O. C. A. et al. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v.44, n.1, p. 35-39, 2011.

PEÇANHA, E. P. et al. Estratégias farmacológicas para a terapia ANTI-AIDS. **Revista Química Nova**, [S. l.], v. 25, n. 6B, p. 1108-1116, 2002.

RANG, H. P. et al. Fármacos antivirais. In: **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 743-755.

SAVI, S. et al. Alterações hematológicas em pacientes HIV/SIDA. **Revista Laes e Haes**, [S. l.], v. 32, n. 190, p. 138 – 149, 2011.

SOUZA, M. V. N., ALMEIDA, M. V. Drogas ANTI-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. **Revista Química Nova**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 366-372, 2003.