



ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA PESSOA QUE VIVE COM HIV

Fernanda de Nazaré Cardoso dos Santos Cordeiro¹, Herbert Paulino Cordeiro, Nara Macedo Botelho¹

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2567-2592>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 20 de Setembro de 2024.

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Humano (HIV) é um grande problema de saúde pública, infectando cerca de 38,9 milhões de pessoas no mundo. Esta infecção apresenta inúmeras complicações, sendo as mais comuns as alterações hematológicas, em especial as citopenias causadas pelo efeito direto do vírus suprimindo a produção da medula óssea através de alteração do microambiente ou secundárias a doenças oportunistas, neoplasias e o próprio tratamento antirretroviral. Foi realizado um estudo de revisão narrativa após ampla pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados atuais com leitura exploratória do material obtido. A anemia é a citopenia mais comum, com prevalência de 63 a 95%, sendo, na maioria das vezes leve e do tipo normocítica e normocrômica. A leucopenia, que pode estar envolvida com grau de imunossupressão, e a trombocitopenia ocorrem em menor grau e podem estar associadas a drogas mielotóxicas e a própria evolução da doença. A anemia é fator isolado de prognóstico, estando associada a progressão para AIDS (estado de imunodeficiência) com pior morbimortalidade. A utilização do hemograma, que é um exame de baixo custo disponível em qualquer local, na avaliação e no acompanhamento de pessoas que vivem com HIV é de suma importância, visto que este exame pode indicar controle da doença, adesão ao tratamento e possíveis complicações, podendo auxiliar em locais com menos recursos de forma a fazer a diferença nesta população específica.

Palavras-chave: HIV, Infecções por HIV, Hemograma completo, Técnicas de laboratório clínico.

HEMATOLOGICAL CHANGES IN PEOPLE LIVING WITH HIV

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a major public health problem, infecting approximately 38.9 million people worldwide. This infection has numerous complications, the most common being hematological changes, especially cytopenias caused by the direct effect of the virus suppressing bone marrow production through alteration of the microenvironment or secondary to opportunistic diseases, neoplasms and the antiretroviral treatment itself. Methodology: A narrative review study was carried out after extensive bibliographical research in the main current databases with exploratory reading of the material obtained. Results and Discussion: Anemia is the most common cytopenia, with a prevalence of 63 to 95%, being, in most cases, mild and of the normocytic and normochromic type. Leukopenia, which may be involved with a degree of immunosuppression, and thrombocytopenia occur to a lesser degree and may be associated with myelotoxic drugs and the evolution of the disease itself. Anemia is an isolated prognostic factor, being associated with progression to AIDS (immunodeficiency state) with worse morbidity and mortality. Final considerations: The use of the blood count, which is a low-cost test available anywhere, in the evaluation and monitoring of people living with HIV is of paramount importance, since this test can indicate disease control, adherence to treatment and possible complications, being able to help in places with less resources in order to make a difference in this specific population.

Keywords: HIV. blood count cell. HIV infections. Clinical Laboratory Techniques

Instituição afiliada – Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Autor correspondente: *Fernanda de Nazaré Cardoso dos Santos Cordeiro*
fernandancscordeiro@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O vírus da Imunodeficiência do adulto (HIV) tem, segundo o UNAIDS e o Boletim epidemiológico do Ministério da Saúde cerca de 38,9 milhões de infectados no mundo com cerca de 650 mil mortes relacionadas ao vírus no ano de 2022. A infecção pelo HIV é um grande problema de saúde pública (KUSF, *et al.*, 2017; UNAIDS, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A África Subsaariana continua entre as regiões mais afetadas pela pandemia do HIV com mais de 4,2% de indivíduos infectados, com uma tendência decrescente desde 2002 (DUGUMA, *et al.*, 2021; ERASMUS, *et al.*, 2022). Há várias décadas os países em desenvolvimento ainda lutam contra infecção pelo HIV e há a necessidade de gerenciamento eficaz para seu controle, além da preocupação imediata de conter a propagação e limitar a prevalência já que as pessoas infectadas também necessitam de cuidados adequados para as complicações comuns (AKWIWU, *et al.*, 2021).

Em 1996 o Brasil estabeleceu o tratamento para a infecção por HIV com a terapia antirretroviral (TARV), com o objetivo de retardar a imunossupressão através da supressão da replicação viral (OLIVEIRA, *et al.*, 2022). Porém, ao mesmo tempo, a TARV também trouxe eventos adversos, entre eles, o mais comum sendo as alterações hematológicas, especialmente as citopenias. O estudo de Carvalho *et al* (2017) relatou que 20% dos pacientes que estão em tratamento vai ter alterações hematológicas. Essas alterações podem também ser causadas pelo próprio vírus e são documentadas como fortes preditores independentes de morbidade e mortalidade em pessoas que vivem com HIV (KUSFA, *et al.*, 2017; OWIREDU, *et al.*, 2011; SILVA, 2018).

As complicações hematológicas são as mais comuns durante a infecção pelo HIV e, à medida que a doença progride, elas se tornam mais pronunciadas e as principais causas de morbidade e mortalidade em todos os estágios da infecção (DAMTIE, *et al.*, 2021). As citopenias são as primeiras e mais frequentes complicações clínicas, independentes de sintomas e são causadas pelo próprio HIV, infecções oportunistas, mecanismos imunológicos, neoplasias e a TARV que altera a expressão normal de citocinas alterando o microambiente da medula óssea com aumento de citocinas inflamatórias como IL-1 e TNF-alfa resultando em mielossupressão (DUGUMA, *et al.*,

2021; VASWANI, *et al.*, 2022). As citopenias acontecem principalmente nos estágios mais avançados da infecção devido ao aumento da replicação viral e piora da condição clínica do paciente limitando, muitas das vezes, o uso de profilaxias antivirais, antibacterianas e antifúngicas⁴, além da destruição imunomediada de células sanguíneas, neoplasias e doenças oportunistas (VASWANI, *et al.*, 2022).

Podemos observar alterações nas três linhagens celulares sanguíneas e são multifatoriais com mecanismos associados a supressão da produção celular por infiltração da medula óssea por neoplasias ou ação de medicamentos mielossupressores, lise esplênica prematura, síndrome hemofagocítica e presença de autoanticorpos (CARVALHO & RIPOLL, 2017; ARAÚJO & COSTA, 2014), além de hematopoiese ineficaz e coagulopatias (MARTINS, 2016; ASEMOTA, *et al.*, 2018).

O vírus HIV tem efeito direto sobre a hematopoiese com comprometimento na formação de novas células (DUGUMA, *et al.*, 2021; MARTINS, 2016) e também leva a formação de anticorpos antieritrócitos e antileucócitos (DAMINELLI, *et al.*, 2010). A contínua replicação viral e depleção dos linfócitos T CD4 pela infecção pelo HIV contribuem para as amplas manifestações hematológicas (ARAÚJO & COSTA, 2014). As alterações hematológicas causadas pelo vírus HIV-1 são precoces e persistentes nas crianças infectadas por transmissão vertical (SPIVAK, *et al.*, 1984; SILVA, *et al.*, 2001). Os efeitos da doença e do regime de tratamento podem influenciar na produção das linhagens hematopoiéticas com anemia, neutropenia e trombocitopenia comuns com a evolução da doença (DAMINELLI, *et al.*, 2010). Os casos mais severos de citopenia ocorrem em menos de 1% e estão relacionados a eles a contagem de CD4 e a severidade da doença clínica pelo HIV (SILVA, 2018).

O monitoramento de parâmetros hematológicos é importante durante o tratamento. A TARV melhorou dramaticamente a história natural da infecção pelo HIV ao longo dos anos, tornando-a doença controlável, mas ainda há casos de distúrbios hematológicos causados por essas drogas (KUDFA, *et al.*, 2017). O estudo de Vaswani (2022) relatou que cerca de 60% dos pacientes com HIV vão apresentar pelo menos uma citopenia antes do tratamento, caindo para 25% após início da TARV (VASWANI, *et al.*, 2022).

O hemograma é padrão ouro em relação a custo-benefício, rotineiramente

solicitado, satisfaz as necessidades do clínico assistente no tratamento e acompanhamento de pacientes em infectologia (OLIVEIRA & DE JESUS, 2019).

A anemia é a citopenia mais comum, com prevalência entre 60 e 95%, seguida pela leucopenia e trombocitopenia (DUGUMA, *et al.*, 2021). Existem vários preditores de alterações hematológicas como a baixa contagem de CD4, o estágio clínico da doença na OMS, duração da infecção pelo HIV, regime de tratamento, adesão e duração ao tratamento, sexo, infecções concomitantes por parasitas e deficiências nutricionais uso precoce do tratamento melhor o perfil clínico hematológico e imunológico dos pacientes retardando a progressão da doença e melhorando a sobrevida. O início precoce do tratamento reduziu a trombocitopenia em 77,2% e anemia em 72,8% (DYGUMA, *et al.*, 2021; ENAWGAW, *et al.*, 2014).

A deficiência de micronutrientes, como vitamina B12 e ácido fólico também está envolvida na gênese da anemia e progressão para AIDS, sendo importantes no tratamento do paciente que vive com HIV, já que a B12 tem função biológica complexa e tem papel de modulação da imunidade celular. Pacientes com deficiência de B12 podem ter supressão da atividade das células NK, contribuindo para disfunção hematológica e neurológica, sendo sua suplementação importante para evitar danos irreversíveis. A B12 muito baixa se relaciona com estágio avançado da infecção pelo HIV, refletindo gravidade. Vários fatores levam a deficiência de B12 como diarreia crônica, má absorção, danos a mucosa gástrica pelo HIV e infecções oportunistas com redução do fator intrínseco por lesão da mucosa do estômago (KAVITHA, *et al.*, 2020).

Infecções virais são as principais causas de eventos fatais em pacientes com HIV por interagir com as funções da medula óssea para causar diferentes graus de supressão hematopoiéticas principalmente a interação do citomegalovírus, as neoplasias também estão relacionadas a alterações hematológicas (CICACCI, *et al.*, 2020).

A coinfeção do HIV com tuberculose afeta seriamente o sistema hematopoiético, especialmente na tuberculose pulmonar, causando danos as células das linhagens mieloide e linfoide. Essas alterações são auxiliares no diagnóstico e avaliam prognóstico indicando complicação da infecção e resposta ao tratamento (ABAY, *et al.*, 2018). A coinfeção com hepatites virais B e C suprime a medula por aumento do estresse oxidativo por citocinas levando a citopenias. A diminuição de



neutrófilos e plaquetas em coinfectados ocorre por efeito sinérgico do HIV e Hepatite B ou C com falência da medula, destruição de células periféricas, sendo as plaquetas destruídas por imunocomplexos e anticorpos antiplaquetários que reagem de forma cruzada (ERASMUS, *et al.*, 2022).

Pela grande importância das alterações hematológicas durante a infecção pelo HIV em todos os seus estágios vamos apresentar separadamente as principais manifestações nas três séries celulares sanguíneas (série vermelha representada pelas hemácias, série branca representada pelos leucócitos e série plaquetária) e suas associações e consequências no paciente que vive com HIV.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo qualitativo de revisão narrativa, ou seja, uma publicação para descrever e discutir sobre o assunto a partir da análise da literatura científica e análise crítica dos autores, na tentativa de evidenciar ideias e colaborar na aquisição e atualização do conhecimento em curto espaço de tempo (COSTA *et al.*, 2015).

Para este estudo utilizou-se a pesquisa bibliográfica referente à temática abordada, em artigos científicos indexados nas bases de dados Scielo, PUBMED, Capes Periódicos, documentos públicos e outras publicações de cunho científico disponíveis on-line. Foram utilizados os seguintes descritores na busca: hemograma completo, HIV, infecções por HIV. Os artigos selecionados foram publicados nos últimos 5 anos, ou seja, entre 2018 e 2022.

Adotou-se como critérios de inclusão: estudos na íntegra, publicados no período citado, nos idiomas português e inglês e espanhol e que tratasse da temática proposta neste estudo. Foram excluídas publicações duplicadas, presentes em mais de uma base de dados assim como,

aquelas que não apresentaram pertinência com a temática. A busca de dados ocorreu de dezembro de 2022 a fevereiro de 2023.

Após a leitura exploratória do material obtido, foram selecionadas as informações referentes à proposta deste estudo, com a posterior análise e categorização pelos seguintes eixos temáticos: Alterações da série vermelha, Alterações da série branca e Alterações da série plaquetária.

RESULTADOS

A tabela 1 resume os principais resultados dos artigos encontrados e selecionados neste artigo sobre as alterações hematológicas no paciente que vive com HIV, que serão detalhadas a seguir.

Tabela 1 - Resumo das informações contidas nos artigos selecionados.

Autor	Ano	Título	Conclusão
KAVITHA, et al.	2022	Association of serum vitamin B12 with immunohematological parameters in treatment-naive HIV positive cases.	Anemia é a citopenia mais comum, a prevalência diminui com a introdução da TARV.
DAMINELLI, et al.	2010	Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease.	Anemia reduz capacidade de trabalho, aumenta hospitalizações
ARAÚJO & COSTA	2014	Alterações Hematológicas em Pacientes Portadores de Infecção pelo Vírus HIV.	Anemia diminui sensação de bem-estar e qualidade de vida
OLIVEIRA & DE JESUS	2022	Manifestações hematológicas e imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	O tratamento da anemia depende de sua causa e pode ser melhorada com. Mudança de TARV.
DAMTIE, et al.	2021	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.	Anemia progride junto com a progressão para AIDS e é mais comum em homens.
CARVALHO & RIPOLL	2017	Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+.	A anemia é multifatorial
DUGUMA, et al.	2021	Hematological parameters abnormalities and associated factors in HIV-positive adults before and after highly active antiretroviral treatment in Goba Referral Hospital, southeast Ethiopia: A cross-sectional study.	Causas de leucopenia (medicamentos, supressão da produção).
CARDOSO, et al.	2019	Physical, motor and biochemistry assessments of children exposed to HIV.	Anemia mais comum é normocítica e normocrômica.
OLIVEIRA, et al.	2022	Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV/AIDS em tratamento antirretroviral.	Anemia macrocítica ocorre secundária ao uso de TARV. Linfocitose reacional pode ocorrer.
MARTINS	2016	Anemia em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	Anemia aumenta risco de desenvolvimento de AIDS e menor sobrevida
SILVA, et al.	2001	Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores.	Múltiplas causas da leucopenia.
OWIREDU, et al.	2011	Prevalence of anaemia and immunological markers among Ghanaian HAART-naïve HIV-patients and those on HAART.	Risco de desenvolver linfopenia é maior em virgens de tratamento.
COCO-BASSEY, et al.	2019	Glutathione, glutathione peroxidase and some hematological parameters of HIV-seropositive subjects attending clinic in University of Calabar teaching hospital, Calabar, Nigeria.	Associação de anemia com CD4 baixo e CV alta.



CICACCI, et al.	2020	Hematologic alterations and early mortality in a cohort of HIV positive African patients.	Múltiplas causas de anemia relacionadas ao HIV,
CHUKWVANUKWI, et al.	2020	Cryptococcus neoformans seropositivity and some haematological parameters in HIV seropositive subjects.	Infecções oportunistas provocam e /ou pioram anemia.
ABAY, et al.	2018	Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study.	Coinfecção HIV e tuberculose leva a leucopenia.
DERESSA, et al.	2018	Anemia and thrombocytopenia in the cohort of HIV-infected adults in northwest Ethiopia: a facility-based cross-sectional study.	Anemia aumenta risco de morbimortalidade.
FERREIRA et al.	2023	Novos valores de referência para hemogramas.	Valores de referência para a série branca.
ROSENFELD, et al.	2019	Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde.	Neutropenia é uma das principais alterações na infecção grave por HIV.
SILVA	2018	Manifestações clínicas e orofaciais de pacientes vivendo com HIV na era pós-HAART	Citopenias mais graves quando CD4 mais baixo e doença mais severa.
KUSFA, et al.	2017	Comparative analysis of some hematological and immunological parameters of HIV-positive patients at a tertiary HIV treatment center in Zaria, Nigeria.	Alterações hematológicas causadas pelo próprio HIV.
GEBREWELD, et al.	2020	Prevalence of cytopenia and its associated factors among HIV infected adults on highly active antiretroviral therapy at Mehal Meda Hospital, North Shewa Zone, Ethiopia.	Falha de granulopoieses associada ao HIV.
ERASMUS, et al.	2022	Comparative analysis of haematological parameters in HIV patients with co-infections of hepatitis B & C, and HIV-negative patients in Rivers State, Nigeria.	Coinfecção do HIV com hepatites B e C.
KAYODE, et al.	2020	Assessment of the effect of anti-retroviral therapy on haematological parameters in HIV positive individuals in Zaria.	TARV traz consequências a série branca.
TILAHUM, et al.	2022	Immuno-Haematological Abnormalities of HIV-Infected Patients Before and After Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy in the Antiretroviral Therapy Clinics of Six Health Facilities at Dessie Town, Northeast Ethiopia.	Leucopenia causada por doenças oportunistas e supressão da produção.
TILLEITE	2010	Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema?	PTI associada ao HIV.
ABDULQADIR, et al.	2018	Hematological parameters of human immunodeficiency virus positive pregnant women on antiretroviral therapy in Aminu Kano Teaching Hospital Kano, North Western Nigeria.	Piora da leucopenia em fases mais tardias da infecção pelo HIV.
BISETEGN & EBRAHIM	2021	The prevalence of thrombocytopenia and leucopenia among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis.	Irregularidade na produção e doenças oportunistas causam leucopenia.

Fonte: protocolo de estudo.

- Alterações na Série Vermelha

A serie vermelha é composta pelas hemácias, células que contêm o pigmento chamado hemoglobina responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos e órgãos. As alterações mais comuns na serie vermelha seriam a anemia, quando há



redução da hemoglobina e Policitemia quando há aumento das células vermelhas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) anemia é hemoglobina abaixo de 12g/dl para mulheres adultas e abaixo de 13g/dl para homens adultos, com variações nos extremos de idade (idosos e crianças) (DE SANTIS, 2019).

Anemia é uma condição comum na população geral especialmente em países com recursos limitados associada a morbidades, qualidade de vida e expectativa de vida reduzidas, sendo a região africana particularmente afetada causada especialmente por deficiência de ferro, problemas nutricionais em geral levando a deficiência de micronutrientes, infecções agudas e crônicas, alterações hereditárias ou adquiridas que afetam a síntese de hemoglobina e a produção das hemácias ou a sua sobrevivência (ENAWGAW, *et al.*, 2014).

Em pacientes que vivem com HIV a anemia é a citopenia mais comum, com prevalência entre 63 e 95% dos casos e a diminuição da sua prevalência após o início do tratamento é atribuído ao seu efeito positivo na diferenciação e sobrevivência das hemácias pois diminui a carga viral e reduz a frequência de infecções oportunistas (DUGUMA, *et al.*, 2021; CARVALHO & RIPOLL, 2017; KAVITHA, *et al.*, 2022).

A anemia mostra maior risco no desenvolvimento de Aids com menor sobrevivência principalmente se hemoglobina for menor que oito (anemia grave) (MARTINS, 2016; DAMINELLI, *et al.*, 2010; FEKENE, *et al.*, 2018). Ela reduz a capacidade de trabalho diminui a sensação de bem-estar e aumenta a necessidade de hospitalizações com redução da qualidade de vida e menor tempo de sobrevivência em HIV (ARAÚJO & COSTA, 2014; MARTINS, 2016).

A anemia pode ocorrer por efeito inibitório direto e indireto do HIV sobre a medula alterando secreção de citocinas, imunoglobulinas e proteínas de fase aguda e com aumento da destruição das hemácias e inibição da medula por patógeno oportunistas além do efeito de agentes terapêuticos como o AZT e deficiências nutricionais (ARAÚJO & COSTA, 2014; KAVITHA, *et al.*, 2011; CARDOSO, *et al.*, 2019). Os níveis de hemoglobina não se correlacionam com valores de ingestão de ferro da alimentação e indicam que a resposta de fase aguda seria um dos fatores envolvidos na patogênese da anemia do HIV, mostrando que intervenções precisam existir para

prevenir anemia podendo levar a melhora da saúde qualidade e expectativa de vida (DAMTIE, *et al.*, 2021; ARAÚJO & COSTA, 2014; MARTINS, 2016; DAMINELLI, *et al.*, 2010).

A anemia no HIV é multifatorial envolvendo outros mecanismos, além dos já citados, como perda por sangramento gastrointestinal, infecções oportunistas, drogas mielossupressoras, déficits na absorção, hemólise, deficiência na produção normal de eritropoetina, aplasia de medula e carências nutricionais.¹⁴⁻¹⁶ Uma grande preocupação é que ¼ da população mundial já apresenta anemia e no HIV ela se torna recorrente. Um trabalho de Uganda e Zimbaube mostra 43% dos indivíduos com anemia antes da TARV (CARVALHO & RIPOLL, 2017).

A progressão da doença do HIV está relacionada infecções oportunistas e desenvolvimento de anemia, causas comuns de anemia grave do HIV são infecção micobacteriana atípica, infecção pelo Parvovírus B19 que pode induzir anemia ao infectar seletivamente o precursor eritróide resultando em aplasia eritrocitária pura, além de Sarcoma de Kappozi, linfoma gastrointestinal com sangramento Gastrointestinal ou infecção parasitária que pode causar deficiência de ferro por perda crônica de sangue, enteropatia por HIV, infecções bacterianas e outras infecções intestinais virais alterando absorção de nutrientes causando sua deficiência. O HIV afeta diretamente os progenitores hematopoiéticos e altera indiretamente o microambiente medular através da interação do vírus ou produtos viras com a superfície celular com funções hematopoiéticas defeituosas (DUGUMA, *et al.*, 2021).

O tipo mais comum de anemia durante a infecção pelo HIV antes do tratamento é a normocítica e normocrômica e após início da TARV torna-se a mais comum a anemia macrocítica (CARVALHO & RIPOLL, 2017; ARAÚJO & COSTA, 2014; MARTINS, 2016; ENAWGAW, *et al.*, 2014).

A macrocitose, muito comum em pessoas que vivem com HIV, é multifatorial devido a infecções, anemias carenciais, como a falta de vitamina B12 e ácido fólico, cirrose hepática, abuso de álcool, hipertireoidismo, além do uso de AZT (Zidovudina) na TARV que inibe a síntese da beta globulina, influenciando na formação natural da molécula de hemoglobina (OLIVEIRA, *et al.*, 2022). A anemia macrocítica ocorre por defeito na síntese de DNA comprometendo as células de rápida divisão e crescimento celular como os precursores hematológicos e células do epitélio gastrointestinal,



ocorrendo então um desequilíbrio entre crescimento e divisão celular com a divisão celular lenta e uma desproporção entre o tamanho do núcleo e do citoplasma e eritropoese ineficaz com destruição das hemácias intramedular (MARTINS, 2016).

Outros medicamentos usados na TARV como o Tenofovir e a Lamivudina também podem causar anemia se utilizados em altas doses e/ou por uso prolongado (OLIVEIRA, *et al.*, 2022). A associação com sulfametoxazol-trimetropim (utilizados em profilaxias) intensifica a anemia chegando a níveis de hemoglobina abaixo de oito (CARVALHO & RIPOLL, 2017; FEKENE, *et al.*, 2018). O estudo de Carvalho (2017) mostrou quadro de anemia entre 4 a 12 semanas após início da TARV (CARVALHO & RIPOLL, 2017).

A anemia carencial por deficiência de ferro, B12 e folato esta relacionada a deficiência alimentar, infecções severas associadas a tumores do trato gastrointestinal ou diarreia prolongada com diminuição dos níveis de vitamina B 12, A, C, B2 e B6.¹⁴ Os estudos de Carvalho *et al* (2017) e de Oliveira e De Jesus (2022) mostraram que 15% das anemias são do tipo megaloblástica, 25% são ferroprivas e 30% são mistas. Outros estudos mostram que a anemia é mais comum em mulheres e que 73% delas evolui com anemia hipocrômica e microcítica com reticulocitopenia, vinculado a aumento da taxa de mortalidade (CARVALHO & RIPOLL, 2017; OLIVEIRA & DE JESUS, 2022).

A anemia causada pelo HIV-1 em crianças adquirida através da transmissão vertical é geralmente normocítica e normocrômica, mas pode, algumas vezes, ser macrocítica, podendo, ainda, existir anemia hemolítica microangiopática (SILVA, *et al*, 2001; BAIN, 1997). Ainda sobre a infecção pelo HIV-1 a anemia mais frequente ocorre entre 9-12 meses, oscilando entre 17-60%, chegando a 100% dos 30 aos 36 meses de idade. A microcitose se mantém até os 48 meses e a hipocromia é predominante entre 30 e 36 meses. Macrocitose encontrada em 100% entre 0 e 3 meses, já que as mães usaram AZT durante a gravidez e os bebês nas primeiras 6 semanas. Macrocitose voltou entre 9 e 12 meses em 33% dos casos. As crianças têm mais anemia microcítica hipocrômica a partir do terceiro mês associada a anisocitose e poiquilocitose com perfil de ferro baixo podendo ser causada por carência nutricional, baixa ingestão de ferro, infecções oportunistas, agravadas pela infecção pelo parvovírus B19 por exemplo, contribuindo para sua gravidade (SILVA, *et al.*, 2001).



Pacientes virgens de tratamento tem três vezes mais risco de desenvolver anemia₉ e o CD4 menor que 200 células está fortemente associado a anemia grave nestes pacientes, podendo levar a rápida progressão da doença e diminuição da sobrevida, mais uma prova de que a instituição precoce e com boa adesão do tratamento melhora a contagem de CD4, a anemia e reduz a morbidade e a mortalidade da infecção pelo HIV reduzindo replicação viral e carga viral (OWIREDU, *et al.*, 2011; DERESSA, *et al.*, 2018).

O estudo de Bassey *et al* (2019) mostrou prevalência maior de anemia em homens, teoricamente por terem menor adesão ao tratamento e iniciarem TARV mais tardiamente. A medida que doença pelo HIV progride a prevalência e a gravidade da anemia também aumentam (DAMTIE, *et al.*, 2021; ENAWGAW, *et al.*, 2014). O estudo de Ciccacil *et al* (2020) mostrou associação entre anemia e sexo feminino, CD4 baixo, carga viral acima de 1000 e estágio III ou IV da OMS, com aumento progressivo do risco de morte prematura (CICACCI, *et al.*, 2020; COCO-BASSEY, *et al.*, 2019).

Infecções oportunistas contribuem para anemia no HIV por supressão na síntese ou quebra de hemácias (CHUKWVANUKWI, *et al.*, 2020). Na coinfeção com tuberculose a anemia também é a alteração hematológica mais comum, mas também pode ter leucocitose, trombocitose, monocitose e linfocitose, sugerindo uma resposta sistêmica inflamatória ativa. Estas citocinas pró inflamatórias, como IL-6 e o TNF-alfa reduzem a produção da eritropoetina e suprimem a resposta da medula, além de alterar o metabolismo do ferro, podendo induzir a um estado de anemia grave (CICACCI, *et al.*, 2020; ABAY, *et al.*, 2018).

O tratamento da anemia depende da etiologia, se houver redução de eritropoetina o paciente se beneficiará da sua administração, para os demais pode-se realizar transfusões, reavaliar o tratamento antirretroviral e se a anemia ainda persistir, apesar de TARV deve-se levar em conta uma possível evidência de falha terapêutica necessitando da troca do esquema terapêutico (OLIVEIRA & DE JESUS, 2022). A anemia aumenta risco de morbimortalidade e pode ser revertida com cuidado e tratamento adequados (DERESSA, *et al.*, 2018).

- Alterações na Série Branca

A serie branca é formada pelos leucócitos, células responsáveis pela defesa do organismo. Sua produção, assim como de todas as células sanguíneas vem da célula tronco que dá origem a linhagem mieloide (granulócitos) e linhagem linfoide (agranulócitos), que se diferenciam a partir da ação do fator estimulador de colônias dando origem aos neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos.

Os valores de referência na serie branca são baseados em estudos e mostram uma média, conforme figura abaixo, retirada de estudo de Ferreira *et al* (2023):

Figura 1: Novos valores de referência da Série Branca:

Leucócitos	3.650 – 8.120/mm ³	3.470 – 8.290/mm ³
Neutrófilos	1.590 – 4.770/mm ³	1.526 – 5.020/mm ³
Eosinófilos	34 – 420/mm ³	20 – 340/mm ³
Basófilos	10 – 80/mm ³	10 – 80/mm ³
Linfócitos	1.120 – 2.950/mm ³	1.097 – 2.980/mm ³
Monócitos	260 – 730/mm ³	220 – 650/mm ³
Segmentados	1.590 – 4.770/mm ³	1.526 – 5.020/mm ³
Bastonetes	Até 812/mm ³	Até 829/mm ³

Fonte: Ferreira *et al.* de 2023

Deve-se lembrar ainda que a neutropenia é uma das principais alterações vistas e a potencialmente mais grave nas pessoas que vivem com HIV e pode ser classificada em leve quando está entre 1.500 e 1.000, moderada entre 1.000 e 500 e grave abaixo de 500 (ROSENFELD, *et al.*, 2019).

Dentre as alterações na série branca em pacientes que vivem com HIV temos a principal delas que é a leucopenia, que pode ocorrer pela supressão da produção medular causada pelo próprio HIV levando a diminuição do fator estimulador de colônias de granulócitos (OLIVEIRA, *et al.*, 2022; OLIVEIRA & DE JESUS, 2022), uso de drogas mielotóxicas, infecções oportunistas como leishmaniose, Histoplasmose, citomegalovirose, tuberculose e criptococose e surgimento de anticorpos anti-neutrófilos (SILVA, *et al.*, 2001).

A leucopenia está presente em até 75% dos pacientes com AIDS¹³, nestes casos associado com neutropenia e linfopenia nas formas mais graves (CARVALHO & RIPOLL, 2017). Alguns estudos mostram uma linfocitose inicial relacionada com o mecanismo de infecção do HIV, que, ao infectar o linfócito TCD4, induziria maior liberação do linfócito TCD8 na fase assintomática da infecção (OLIVEIRA, *et al.*, 2022; ARAÚJO & COSTA, 2014; SILVA, *et al.*, 2001).

No adulto a infecção primária por HIV causa linfopenia, linfocitose e atipia linfocitária, além de neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia, mesmo que transitória. No diagnóstico de AIDS há linfopenia e pancitopenia. Em crianças infectadas pelo HIV-1 observa-se leucocitose presente entre 6 e 15 meses, com leucopenia a partir dos 6 meses e neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária até os 18 meses de idade. Cerca de 33% dos infectados irão apresentar atipia linfocitária entre 6 e 9 meses (SILVA, *et al.*, 2001).

Outras alterações podem surgir no decorrer da história de pacientes que vivem com HIV como a eosinofilia, decorrente de parasitoses intestinais e sensibilização a medicamentos, monocitose em 56% das crianças antes dos 3 meses, com redução gradual (SILVA, *et al.*, 2001). Algumas alterações na série branca podem estar, ainda, associadas a mielodisplasia, em até 32% dos pacientes. Há também uma queda significativa dos basófilos por captura pelo HIV (CARVALHO & RIPOLL, 2017; KAVITHA, *et al.*, 2022).

A queda das células TCD4 é mais rápida nos pacientes que adquirem o vírus através de infecção vertical do que em adultos infectados por outras formas de transmissão e isso se correlaciona com doença clínica mostrando exaustão com linfopenia periférica devido a destruição acelerada dos linfócitos TCD4 (SILVA, 2018). O risco de desenvolver Linfopenia é três vezes maior em pacientes virgens de tratamento (OWIREDU, *et al.*, 2011), mostrando a importância do tratamento precoce e com boa adesão, já que a linfopenia mostra padrão crescente à medida que a doença progride (DAMTIE, *et al.*, 2021; ENAWGAW, *et al.*, 2014).

A neutropenia é uma condição rara, ocorrendo em 10-30% dos casos (DAMTIE, *et al.*, 2021; ENAWGAW, *et al.*, 2014) e quanto mais baixo for a contagem de neutrófilos maior será o risco de infecção, perigoso no HIV porque o vírus já enfraquece o sistema

imune e a neutropenia facilita uma infecção oportunista com maior risco de óbito. Suas causas são multifatoriais por toxicidade viral ao tecido hematopoiético uso de drogas mielotóxicas, infecções secundárias e neoplasias, que prejudicam direta ou indiretamente a produção medular (KUSFA, *et al.*, 2017; DUGUMA, *et al.*, 2021; OLIVEIRA & DE JESUS, 2022) com falha da granulopoiese mediada por diferentes citocinas e até desnutrição (ABAY, *et al.*, 2018; GEBREWELD, *et al.*, 2020).

Na coinfeção com tuberculose os neutrófilos podem estar aumentados como parte do mecanismo de defesa imune (ABAY, *et al.*, 2018). A coinfeção com hepatites B e C causa supressão da medula depletando o fator estimulador de colônias de granulócitos também levando a leucopenia e neutropenia (ERASMUS, *et al.*, 2022).

O estudo de Ciccacil *et al* (2020) mostrou associação da leucopenia com sexo feminino e CD4 menor que 200 células, já o aumento da taxa de mortalidade precoce em pacientes com maior contagem de neutrófilos estaria relacionado com infecções bacterianas não diagnosticadas como meningite criptocócica concomitante por exemplo (DAMINELLI, *et al.*, 2010; CICACCI, *et al.*, 2020).

O tratamento antirretroviral também traz riscos de alterações na serie branca. Esquemas contendo o AZT causam supressão da produção da medula e citotoxicidade das células T (DUGUMA, *et al.*, 2021), a associação com a Lamivudina causa agranulocitose com neutropenia, anemia e trombocitopenia (CARVALHO & RIPOLL, 2017), a Nevirapina causa eosinofilia e granulocitopenia e a Estavudina causa anemia, neutropenia e trombocitopenia (KAYODE, *et al.*, 2020).

Outros fatores estão associados a leucopenia, tais como a irregularidade na produção de citocinas afetando a hematopoiese, neoplasias, doenças autoimunes destruindo leucócitos, além de alguns antibióticos, febre e candidiase oral que podem suprimir ou limitar a síntese de macrófagos e fator estimulante de colônias granulócitos, aumento da apoptose e perda de precursores imaturos, normalmente associados a estágios mais tardios da infecção (TILAHUM, *et al.*, 2022; ABDULQADIR, *et al.*, 2018; BISETEGN & EBRAHIM, 2021).

- Alterações na Série Plaquetária

As plaquetas são fragmentos de citoplasma dos megacariócitos, seus precursores na medula óssea e participam ativamente da hemostasia normal. Seus

valores normais estão entre 151.000 - 304.000/mm³ para homens adultos e 163.000 - 343.000/mm³ para mulheres adultas (FERREIRA, *et al.*, 2021).

Em pacientes que vivem com HIV observamos plaquetopenia como a segunda citopenia mais comum (ENAWGAW, *et al.*, 2014), que, na maioria das vezes, não tem causa esclarecida, podendo ser multifatorial estando associada a gravidade da doença (OLIVEIRA, *et al.*, 2022). Os estudos mostram uma prevalência de trombocitopenia que varia entre 4,1 e 40%, aumentando a medida que a doença progride por aumento da destruição plaquetária causada por deposição inespecífica de imunocomplexos circulantes e/ou anticorpos antiplaquetários, além de infecção direta do megacariócito e diminuição resultante na produção (CARVALHO & RIPOLL, 2017; ARAÚJO & COSTA, 2014).

Para Araújo e Costa (2014) a relação direta entre plaquetopenia e agravamento do quadro da infecção pelo HIV é multifatorial por indução direta de apoptose pelo vírus, dismegacariopose, destruição periférica por reação cruzada de anticorpos contra HIV. Pode-se citar, ainda, como mecanismos para a trombocitopenia interação com fármacos utilizados na TARV ou na prevenção e tratamento de doenças oportunistas (DUGUMA, *et al.*, 2021; CARVALHO & RIPOLL, 2017; ARAÚJO & COSTA, 2014).

Pode ocorrer, secundário ao tratamento, indução na produção de anticorpos IgG contra as plaquetas levando a quadros de Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI), especialmente em homens acima dos 40 anos. Importante lembrar que hemorragias só são vistas quando o paciente apresentar uma contagem de plaquetas abaixo de 50.000, o que ocorre em apenas 40% dos casos (CARVALHO & RIPOLL, 2017; ENAWGAW, *et al.*, 2014).

A plaquetopenia também pode ser vista associada a infecção oportunista com prevalência em torno de 31% nos casos de coinfeção com tuberculose e 19% com citomegalovirose (CARVALHO & RIPOLL, 2017; ENAWGAW, *et al.*, 2014).

A plaquetopenia é descrita desde o início da infecção causada pelo HIV podendo aparecer, inclusive, antes do quadro clássico da Aids, indistinguível dos quadros de PTI, sendo leve com plaquetas raramente abaixo de 50.000 e com poucos casos de sangramento importante, sendo as formas graves associadas a outras citopenias, principalmente nas coinfeções por hepatite B e C (OLIVEIRA & DE JESUS, 2022; LEITE,



2010).

Na infecção pelo HIV-1 observa-se a trombocitose, ou seja, o aumento na contagem plaquetária, atribuída ao descontrole da medula após infecções (SILVA, *et al.*, 2001).

A PTI associada ao HIV pode estar presente semelhante a forma crônica da PTI idiopática do adulto manifestando-se com equimoses espontâneas e gengivorragias, porém, torna-se um fator de possível complicação com aumento de morbidade e mortalidade devido ao risco de sangramento. O tratamento pode ser realizado através de transfusão, imunossuppressores, esplenectomia e a própria terapia antirretroviral (OLIVEIRA & DE JESUS, 2022).

A diminuição das plaquetas associa-se a aumento da carga viral e rápido declínio do CD4 e o tratamento antirretroviral reduz a prevalência de trombocitopenia, mostrando sua eficácia no controle das citopenias, mesmo com relatos da ocorrência de trombocitopenia no paciente em tratamento regular (DERESSA, *et al.*, 2018).

Devemos citar, ainda, a combinação de citopenias levando a quadros de bicitopenias e pancitopenias, esta última associada a gravidade ou agravamento do quadro clínico por agressão medular e pela ação dos antirretrovirais (CARVALHO & RIPOLL, 2017).

DISCUSSÃO

Exames laboratoriais precisam ser solicitados de forma rotineira no acompanhamento de pessoas que vivem com HIV, entre eles o hemograma, que já se mostrou relevante em todas as fases de intervenção em pacientes portadores de doenças infecciosas, pois é relevante no controle de anemia, percepção de agravamento de infecções, monitoramento de alterações medulares e observação de toxicidades do tratamento farmacológico (OLIVEIRA, *et al.*, 2022; CARVALHO & RIPOLL, 2017; OLIVEIRA & DE JESUS, 2022).

O diagnóstico precoce das alterações hematológicas diminui mortalidade e favorece um melhor tratamento com monitoramento mais seguro e melhor qualidade de vida. O hemograma é um exame mais prático e de menor custo e que dá maior agilidade na predição de risco de desenvolvimento de AIDS, possibilitando monitorar a evolução da resposta do paciente ao tratamento, estado pós transfusão, estimar



contagem dos linfócitos CD4 pela contagem absoluta dos linfócitos, informar adesão ao tratamento pelo aparecimento de macrocitose (CARVALHO & RIPOLL, 2017).

A macrocitose é um excelente marcador de adesão, porque aparece como discrasia típica do uso de Zidovudina. A contagem de linfócitos é de extrema relevância no acompanhamento do tratamento antirretroviral pois tem um bom custo-benefício e alerta o clínico para alterações quantitativas e a reatividade linfocitária acontece pelo mecanismo de ativação celular dos linfócitos infectados (CARVALHO & RIPOLL, 2017).

O diagnóstico tardio de alterações hematológicas tem desfecho pior, contribuindo para aumento da morbimortalidade, pois as citopenias significativas dificultam início da TARV e o tratamento de infecções oportunistas, com maior risco de progressão para AIDS, principalmente nos casos de anemia grave com hemoglobina abaixo de 8 associada a CD4 abaixo de 200 e IMC menor que 18 (ARAÚJO & COSTA, 2014; LEITE, 2010). O início da TARV melhora de forma significativa os parâmetros hematológicos (LEITE, 2010). A avaliação dos índices hematimétricos é uma ferramenta importante na avaliação das condições do sistema imune e de progressão para AIDS e auxiliar na tomada de decisões a respeito da instituição do tratamento (DAMINELLI, *et al.*, 2010).

Muitas alterações hematológicas são relevantes no acompanhamento desses indivíduos pois podem trazer complicações ao quadro patológico original e o hemograma é importante ferramenta para auxiliar o monitoramento da terapia desses sujeitos tanto para diagnóstico já que citopenias os direcionam a um estudo mais profundo da infecção do paciente ainda não diagnosticado quanto no controle da evolução para AIDS. Os índices hematológicos alterados participam da resposta imune e sua diminuição acentuada por período prolongado leva ao surgimento de doenças oportunistas pela deficiência de resposta imune além de diminuir qualidade de vida corroborando com situações que levam ao óbito (OWIREDU, *et al.*, 2011; JANOTTA, 2015).

A contagem de linfócitos e hemoglobina podem prever a contagem de CD4 em pacientes virgens de tratamento e podem ser usados nos pacientes já em tratamento, pois são relativamente baratos e facilmente disponíveis em comparação com análise de CD4 e carga viral como ferramentas precisas para monitorar o estado imunológico do



paciente durante o tratamento além de determinar quando deve se iniciar a TARV, atendendo as necessidades em áreas carentes. O tratamento eficaz age na diminuição da prevalência de anemia com impacto positivo aumentando sobrevida (OWIREDU, *et al.*, 2011).

É importante o monitoramento e manejo de pacientes com HIV em locais com poucos recursos com exames mais fáceis e baratos para expandir a terapia em ambientes com poucos recursos (OWIREDU, *et al.*, 2011). A anemia é a citopenia mais comum associada de forma independente a mortalidade a hemoglobina é um Biomarcador útil de prognóstico se pudermos estabelecer que as citopenias no HIV estão associadas a progressão de doença poderemos diminuir tensões financeiras associadas ao monitoramento. Anemia e leucopenia podem ser usados como marcadores do estado imunológico em pacientes infectados pelo HIV e quando existem tem maior probabilidade de ter CD4 menor que 200 são indicadores de progressão de doença e a sua melhora é usada para avaliar a resposta ao tratamento o monitoramento rotineiro dos parâmetros hematológicos é indicador acessível e barato do estado clínico imunológico (VASWANI, *et al.*, 2022; KAYODE, *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As anormalidades hematológicas durante a infecção pelo HIV são resultado direto do próprio vírus, deficiências nutricionais, infecções secundárias, neoplasias e efeitos colaterais do tratamento e estão associadas a progressão para AIDS com sobrevida mais curta e pior prognóstico. anemia é a alteração mais comum e mais propensa no HIV levando a menor sobrevida e maior risco de progressão para AIDS, de etiologia múltipla, na maioria das vezes é normocítica e normocrômica e leve.

É importante monitorar a mudança em todas as linhagens de células sanguíneas durante a infecção pelo HIV para detecção potencial de anormalidades e fazer as intervenções clínicas necessárias para evitar a comorbidade. Os parâmetros hematológicos são importantes ferramentas de monitoração para avaliação do tratamento e prognóstico do HIV, o uso de TARV pode afetar positivo ou negativamente já que muitas drogas são mielossupressoras.

Os prestadores de cuidados primários e os médicos de família tem um papel importante para diagnóstico precoce e gestão da doença para prevenir complicações



futuras. Esses resultados encorajam uma avaliação mais precisa do padrão hematológico em PVHIV e apoia a necessidade de triagem hematológica com o hemograma completo antes de iniciar o tratamento, por isso defende-se uma avaliação hematológica mais abrangente em todos os níveis de atendimento devido seu grande valor prognóstico.

Esta revisão mostra ser importante a triagem regular de pacientes para diferentes parâmetros hematológicos no tratamento e acompanhamento sendo crucial para reduzir mortalidade associado ao HIV e melhorar a qualidade de vida, além da importância do diagnóstico precoce do HIV e o início precoce do tratamento serem importantes para reduzir o avanço da doença pelo HIV e as complicações hematológicas.

REFERÊNCIAS

ABAY, F.; YALEW, A.; SHIBABAW, A.; ENAWGAW, B. Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. **Tuberc Res Treat**, 2018. Disponível em: doi: 10.1155/2018/5740951.

ABDULQADIR, I.; AHMED, S.G.; KULIYA, A.G., *et al.* Hematological parameters of human immunodeficiency virus positive pregnant women on antiretroviral therapy in Aminu Kano Teaching Hospital Kano, North Western Nigeria. **J Lab Physicians**, v. 10, n. 1, p. 60-63, 2021. Disponível em: doi: 10.4103/JLP.JLP_80_17.

AKWIWU, E.; OKAFOR, A.; AKPAN, P., *et al.* Serum P53 Protein Level and Some Haematologic Parameters among Women of Reproductive Age Living with HIV Infection. **Niger J Physiol Sci.**, v. 36, n. 1, p. 85-89, 2021.

ARAÚJO, M.M.; COSTA, S.H.N. Alterações Hematológicas em Pacientes Portadores de Infecção pelo Vírus HIV. **Estudos Vida e Saúde**, v. 41, n. 3, p. 559-565, 2014.

ASEMOTA, E.A.; OKAFOR, I.M.; OKOROIWU, H.U., *et al.* Zinc, copper, CD4 T-cell count



and some hematological parameters of HIV-infected subjects in Southern Nigeria. **Integr Med Res.**, v. 7, n. 1, p. 53-60, 2018. Disponível em: doi: 10.1016/j.imr.2018.01.008.

BAIN, B.J. The hematological features of HIV infection. **British J Hematol**, v. 99, p. 1-8, 1997.

BISETEGN, H.; EBRAHIM, H. The prevalence of thrombocytopenia and leucopenia among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 16, n. 9, 2021. Disponível em: doi: 10.1371/journal.pone.0257630.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. GOVERNO FEDERAL. Boletim epidemiológico HIV/AIDS Brasil. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022>

CARDOSO, A.P.P.; PEGORETE, T.R.; SILVA, P.O.; CAVALCANTI, P.P. Physical, motor and biochemistry assessments of children exposed to HIV. **Scientific Electronic Archives**, [S.L.], v. 12, n. 6, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36560/1262019849>.

CARVALHO, R.C.; RIPOLL, E.H. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+. **Rev. bras. anal. Clin.**, v. 49, n. 1, p. 57-64, 2017.

CHUKWUANUKWU, R.C.; UCHENNA, N.; MBAGWU, S.I., et al. Cryptococcus neoformans seropositivity and some haematological parameters in HIV seropositive subjects. **Journal Of Infection And Public Health**, [S.L.], v. 13, n. 17, p. 1042-1046, 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2019.10.011>.

CICCACCI, F.; LUCARONI, F.; LATAGLIATA, R., et al. Hematologic alterations and early mortality in a cohort of HIV positive African patients. **PLoS One**, v. 15, n. 11, 2020. Disponível em: doi: 10.1371/journal.pone.0242068.

COCO-BASSEY, S.B.; ASEMOTA, E.A.; OKOROIWU, H.U., et al. Glutathione, glutathione



peroxidase and some hematological parameters of HIV-seropositive subjects attending clinic in University of Calabar teaching hospital, Calabar, Nigeria. **BMC Infect Dis**, v. 19, n. 1, 2019. Disponível em: doi: 10.1186/s12879-019-4562-6.

COSTA, P. H. A; MOTA, D. C. B; PAIVA, F. S; RONZANI, T. M. Unravelling the skein of care networks on drugs: a narrative review of the literature. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 395-406, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232015000200395&lng=e>.

DAMINELLI, E.M.; TRITINGER, A.; SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 10-15, fev. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000007>.

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. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 13, p. 477-484, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/HIV.S308422>

DE SANTIS, G.C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 3, p. 239-51, 2019. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726>

DERESSA, T; DAMTIE, D.; WORKINEH, M.; GENETU, M.; MELKU, M. Anemia and thrombocytopenia in the cohort of HIV-infected adults in northwest Ethiopia: a facility-based cross-sectional study. **EJIFCC**, v. 29, n. 1, p. 36-47, 2018.



DUGUMA, N.; TESFAYE, K.G.; ADISSU, M.W; BIMEREW, L.G. Hematological parameters abnormalities and associated factors in HIV-positive adults before and after highly active antiretroviral treatment in Goba Referral Hospital, southeast Ethiopia: A cross-sectional study. **SAGE Open Med**, v. 29, n. 9, 2021. doi: 10.1177/20503121211020175.

ENAWGAW, B.; ALEM, M.; ADDIS, Z., et al. Determinação de parâmetros hematológicos e imunológicos entre pacientes HIV positivos em tratamento antirretroviral altamente ativo e virgens de tratamento na clínica de terapia antirretroviral do Gondar University Hospital, Gondar, Noroeste da Etiópia: um estudo transversal comparativo. **BMC Hematol**, v. 14, n. 8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2052-1839-14-8>

ERASMUS, M.A.; AKANI, N.P.; AKANI, N.P., et al. Comparative analysis of haematological parameters in HIV patients with co-infections of hepatitis B & C, and HIV-negative patients in Rivers State, Nigeria. **African Journal Of Clinical And Experimental Microbiology**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 82-189, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4314/ajcem.v23i2.9>.

FEKENE, T.E.; JUHAR, L.H.; MENGESHA, C.H.; WORKU, D.K. Prevalence of cytopenias in both HAART and HAART naïve HIV infected adult patients in Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Hematol**, v. 18, n. 8, 2018. Disponível em: doi: 10.1186/s12878-018-0102-7.

FERREIRA, T.Z.; TAKIHI, I.Y.; RUSSO, P.S.T., et al. Novos valores de referência para hemogramas. **Hematology, Transfusion and cell therapy**, v. 43, n. 1, p. 428, 2021. Disponível em: doi [10.1016/j.htct.2021.10.735](https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.735)

GEBREWELD, A.; FISEHA, T.; GIRMA, N.; HAILESLASIE, H.; GEBRETSADIK, D. Prevalence of cytopenia and its associated factors among HIV infected adults on highly active antiretroviral therapy at Mehal Meda Hospital, North Shewa Zone, Ethiopia. **PLoS One**, v. 15, n. 9, 2020. Disponível em: doi: 10.1371/journal.pone.0239215.



JANOTTA, C.C. Alterações hematológicas em pacientes portadores do vírus HIV, 2015, 17f. Pós-graduação. São José do Rio Preto; 2015. 17p.

KAVITHA, K.; SAHARIA, G.K.; SINGH, A.K.; MANGARAJ, M. Association of serum vitamin B12 with immuno-hematological parameters in treatment-naïve HIV positive cases. **J Family Med Prim Care**, v. 11, n. 7, p. 3784-3789, 2022. Disponível em: doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2490_21.

KAYODE, E.M.; USIEGBODI, D.O.; AJIBOYE, M.E., *et al.* Assessment of the effect of anti-retroviral therapy on haematological parameters in HIV positive individuals in Zaria. **Journal of AIDS and HIV Research**, v. 12, n. 2, p. 17-23, 2020. Disponível em: doi: 10.5897/JAHR2018.0467

KUSFA, I.; ABUBAKAR, A.; MUKTAR. H., *et al.* Comparative analysis of some hematological and immunological parameters of HIV-positive patients at a tertiary HIV treatment center in Zaria, Nigeria. **Sub-Saharan African Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 4, n.1, p. 15-16, 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/ssajm.ssajm_45_16.

LEITE, O.H.M. Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 3-4, 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010000100002>.

MARTINS, M.V.V. Anemia em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, 2016, 9f. Pós-Graduação.

OLIVEIRA, D.D.D.; DE JESUS, K.B. Manifestações hematológicas e imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 2022, 27f. Monografia. São Bernardo do Campo: Universidade de São Judas.



OLIVEIRA, T.L.; FERNANDES, A.M.; GUARIENTI, B.R. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV/AIDS em tratamento antirretroviral. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 23, n. 2, 2022.

OWIREDU, W.K.; QUAYE, L.; AMIDU, N.; ADDAI-MENSAH, O. Prevalence of anaemia and immunological markers among ghanaiian HAART-naïve HIV-patients and those on HAART. **Afr Health Sci.**, v. 11, n. 1, p. 2-15, 2011.

ROSENFELD, L.G.; MALTA, D.C.; SZWARCOWALD, C.L., *et al.* Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 1-5, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190003.supl.2>.

SILVA, E.B.; GROTO, H.Z.W.; VILELA, M.M.S. Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 6, 2001.

SILVA, M.F.B. Manifestações clínicas e orofaciais de pacientes vivendo com HIV na era pós-HAART, 2018, 118f. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

SPIVAK, J.L.; BENDER, B.S.; QUINN, T.C. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. **Am J Med**, v. 77, p. 224-8, 1984.

TILAHUN, M.; GEDEFIE, A.; EBRAHIM, E., *et al.* Immuno-Haematological Abnormalities of HIV-Infected Patients Before and After Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy in the Antiretroviral Therapy Clinics of Six Health Facilities at Dessie Town, Northeast Ethiopia. **J Blood Med**, v. 11, n. 13, p. 243-253, 2022. Disponível em: doi: 10.2147/JBM.S364700.



UNAIDS (Organização das Nações Unidas). Estatísticas sobre HIV/AIDS. 2022. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>

VASWANI, P.P.M.; SENGA-TANG, I.R.; CATAPIA, J.R.M., *et al.* The hematologic profile of Filipino HIV-infected individuals and its association with CD4 counts. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 307-313, 2022. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.964>.