

Etiologia da anemia em pessoas infectadas com HIV

Anemia etiology in HIV-infected people

Jeisa Paola Záttera¹, Dayse Locateli²

RESUMO

O HIV é o causador da AIDS, doença que representa um dos grandes problemas de saúde pública em todo o mundo. Apesar de avanços na terapia antirretroviral no sentido de aumentar a expectativa de vida dos indivíduos infectados, as alterações hematológicas, como a anemia, acompanham o curso clínico da doença. Essa condição, normalmente multifatorial, pode estar presente em qualquer fase da doença e afeta diretamente o prognóstico e a qualidade de vida do indivíduo infectado. Este artigo apresenta informações do surgimento do processo anêmico com base nas principais causas encontradas na literatura.

Descritores: HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Causalidade; Anemia; Terapêutica; Zidovudina

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus is the cause of the acquired immunodeficiency syndrome, a disease that represents one of the major public health problems worldwide. In spite of advances in antiretroviral therapy that increase patients' life expectancy, hematological changes, such as anemia, follow the clinical course of the disease. This commonly multifactorial condition can be found in any phase of the disease and directly affects the prognosis and quality of life of patients. This article presents information on the emergence of the anemic process based on the main causes found in the literature.

Keywords: HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Causality; Anemia; Therapeutics; Zidovudine

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), foi reconhecida no ano de 1980 como uma nova patologia que causava uma imunossupressão profunda em alguns indivíduos. Dois anos depois, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi isolado e descrito, sendo ele o causador da AIDS.¹ No mundo, estima-se que 37,9 milhões de pessoas estão vivendo com HIV hoje. Em 2019, 1,7 milhão de novas infecções por HIV foram registradas, e cerca de 770 mil de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS. Desde o início dessa epidemia, estima-se que 32 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas ao HIV no mundo. O Brasil tem registrado, anualmente, uma média de 39 mil novos casos de AIDS nos últimos 5 anos.²

Após a descoberta do HIV, ocorreram gradualmente mudanças no que diz respeito à expectativa de vida do indivíduo soropositivo. Isso devido a inquestionáveis avanços marcantes da ciência que foram acumulados e ajudam a prorrogar a sobrevivência dessas pessoas. Todavia, estudos revelam que várias alterações hematológicas vêm acompanhando a doença e trazendo mais complicações ao estado geral do portador, entre elas anemia, trombocitopenia, leucopenia, além de alterações específicas, como desordens da hemoglobina e hematócrito.³

Segundo Martin et al.,³ a prevalência da anemia nesses indivíduos é alta. Nos casos de pessoas com AIDS, a prevalência varia entre 63% e 95%. Já em pessoas infectadas, mas sem os sintomas da síndrome clínica, essa prevalência varia entre 18% e 95%. Alves et al.⁴ asseguram que

¹Fundação Universidade do Oeste de Santa Catarina, Xaxim, SC, Brasil.

²Unidade Central de Educação Faem Faculdade, Chapecó, SC, Brasil.

Data de submissão: 13/8/2020. **Data de aceite:** 13/9/2020.

Autor correspondente: Jeisa Paola Záttera. BR 282, 524 – CEP: 89825-000 – Xaxim, SC, Brasil – Tel: 55 (49) 99840-6949 – E-mail: jeisapaola@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

indivíduos soropositivos anêmicos apresentam maior risco de desenvolvimento para AIDS e menor sobrevivência. Atualmente, uma das principais dificuldades encontradas entre os pesquisadores é estabelecer o diagnóstico laboratorial exato e identificar a causa da anemia.

O objetivo deste estudo se deteve em investigar as principais causas existentes, descritas na literatura, para a anemia nessa população, juntamente de um estudo referente à fisiopatologia da infecção pelo vírus HIV e à fisiopatologia da anemia associada ao HIV.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi a revisão da literatura, sendo realizada com base em periódicos nacionais e internacionais, abordando assuntos relacionados ao tema. As bases de dados consultadas para as pesquisas de artigos foram: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed®/MEDLINE, ScienceDirect, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Bireme/Lilacs), usando palavras-chave específicas: “HIV”, “Síndrome de Imunodeficiência Adquirida”, “causalidade”, “anemia”, “terapêutica” e “zidovudina”. Os livros em que se realizaram as buscas são especialmente de imunologia clínica, hematologia clínica e virologia. Também se utilizou a plataforma do Ministério da Saúde do governo brasileiro para a obtenção de números atualizados acerca dos casos de HIV/AIDS.

O HIV

O HIV foi descoberto como agente etiológico da AIDS entre 1983 e 1984, sendo rapidamente elucidadas a caracterização do vírus, as células-alvo infectadas e as consequências dessa infecção. O HIV é membro da família dos retrovírus e da subfamília *Lentiviridae*, grupo de vírus envelopados que possuem genoma de ácido ribonucleico (RNA). Além disso, dispõem da enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia do ácido desoxirribonucleico (DNA), evento necessário para o vírus poder se integrar ao genoma do hospedeiro.⁵

A patogenia da infecção se dá pelo tropismo do HIV pelas células T CD4+ (do inglês *cluster of differentiation 4*), células-alvo do vírus. Outras células que expressam CD4+ também podem ser infectadas. Dessa forma, a característica imunológica predominante da infecção se traduz numa depleção progressiva dos linfócitos T CD4+, alterando a relação CD4+/CD8+ e causando a imunodeficiência.^{6,7}

O percurso natural e de progressão da infecção pelo HIV pode ser classificado em três fases: aguda, também chamada de infecção primária; crônica ou assintomática; e a AIDS.

A fase aguda é marcada por um período de alta viremia, evento associado a uma queda brusca, mas transitória, dos linfócitos T CD4+ circulantes nas primeiras semanas de infecção.

Após essa fase, identifica-se um período chamado de crônico ou assintomático, que ocorre dentro de 2 a 6 meses após a infecção, podendo durar por até 15 anos. É caracterizado pela manutenção dos níveis de células T CD4+ acima de 350/mm³ e por uma concentração baixa, às vezes indetectável, do HIV plasmático.⁶

A última fase da infecção pelo HIV é denominada AIDS. De acordo com as definições atuais do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), essa fase é caracterizada pela contagem de células TCD4 abaixo de 200 células/mm³ de sangue, associada ao aparecimento de doenças oportunistas. Nessa fase, os indivíduos sofrem de imunossupressão profunda, tornando-se suscetíveis a outras infecções.^{2,7}

RELAÇÃO ENTRE ANEMIA E HIV

A principal alteração nas hemácias, mais especificamente na hemoglobina, é definida como anemia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o quadro de anemia quando a dosagem de hemoglobina se apresentar menor que 12g/dL para mulheres e menor que 13g/dL para homens adultos. Normalmente, pessoas com anemia são assintomáticas, mas podem apresentar dispneia, fraqueza, letargia, cefaleia e palpitações. Já em casos de indivíduo infectado pelo HIV e anêmico, podem ser apresentados sinais gerais, como a palidez de mucosas – notada quando a hemoglobina é menor do que 9 a 10g/dL –, ou sinais específicos, que são associados ao tipo de anemia.⁸

Após os primeiros relatos dos casos de AIDS, foram identificadas nesses indivíduos citopenias de todas as principais linhagens de células sanguíneas, como a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia, destacando-se a anemia como anormalidade hematológica mais comum associada à infecção pelo HIV. Apesar dos avanços na terapia antirretroviral aumentarem a expectativa de vida desses indivíduos, as alterações hematológicas continuam acompanhando o curso clínico da infecção.⁹ No contexto atual, estudos epidemiológicos relatam que a prevalência de anemia em pessoas soropositivas para HIV tem sido estimada entre 63% a 95%, dependendo do estado clínico geral.¹⁰

A fisiopatologia da anemia associada ao HIV pode envolver quatro mecanismos básicos: diminuição na produção de hemácias, aumento da destruição de hemácias, produção ineficaz de hemácias e perda sanguínea.⁸ Muitos fatores já foram identificados como sendo principais causadores de anemia nesses indivíduos, os quais são descritos a seguir.

CAUSAS ETIOLÓGICAS DE ANEMIA EM SOROPOSITIVOS PARA HIV

Relata-se a presença de anemias por carência de elementos essenciais para a eritroformação, como a ferropriva e a megaloblástica, em pessoas com HIV.⁸ Sugere-se, como fatores que contribuem para tal fato, uma dieta pobre nutricional, diarreia (má absorção), disfunção ileal e enteropatia exsudativa, sendo que a deficiência de ácido fólico é geralmente causada por deficiência dietética ou patologia jejunal. A deficiência de vitamina B12 pode ser consequência da má absorção no íleo, de alterações no transporte de proteínas, como a cobalamina, ou de patologia gástrica, causada por uma variedade de infecções que afetam a mucosa gástrica. Essas deficiências são comuns em pessoas com HIV, principalmente pelo impacto da anorexia, associada aos efeitos da medicação com distúrbios gastrintestinais e má absorção dos alimentos, além da baixa condição de acesso à nutrição adequada e à higiene.^{11,12}

A anemia de doença crônica é definida pela presença de uma doença de base crônica, seja ela infecciosa (fúngica, bacteriana e viral), inflamatória ou neoplásica, que desencadeia um processo anemia com distúrbios no metabolismo do ferro.¹³ Devido à cronicidade da doença, pessoas com AIDS podem desenvolver esse tipo de anemia – isso, não só devido à infecção viral pelo HIV, mas também por outras patologias crônicas oportunistas e secundárias à doença. Nesses casos, normalmente a anemia tem etiologia multifatorial devido à quantidade de processos infecciosos e inflamatórios nesses indivíduos, principalmente em estágios avançados da doença.

Madu et al.¹⁴ defendem que as principais alterações fisiológicas para instalação da anemia em doenças crônicas dependem de cada indivíduo, e os mecanismos patogênicos variam, visto que cada via depende, em grande parte, da causa etiológica da anemia. Os três principais mecanismos são relacionados com alterações na eritropoese, diminuição da sobrevivência das hemácias e resposta inadequada da medula óssea. A anemia é geralmente normocítica e normocrômica, contudo, podem ocorrer hipocromia e microcitose.

Além das doenças crônicas, as infecções oportunistas também são consequências da infecção pelo HIV,

sendo definidas como síndromes clínicas que ocorrem como consequência da imunidade debilitada do paciente em estágios avançados da infecção. O risco aumenta à medida que a contagem de células TCD4+ diminui e em pessoas que não estão recebendo ou que não respondem à terapia antirretroviral. Entre essas doenças, destacam-se a tuberculose, a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, a candidíase, a criptococose, a toxoplasmose, a citomegalovirose, as infecções do complexo *Mycobacterium avium*, a infecção pelo herpes vírus simples e a criptosporidiose. Algumas dessas doenças podem ser invasivas na medula óssea, provocando alterações nas células progenitoras hematopoiéticas e, como consequência, desencadeiam um quadro anêmico geralmente moderado a grave.⁶

A anemia em pessoas infectadas também pode estar diretamente relacionada à perda de sangue, decorrente de infecções e parasitoses no sistema gastrintestinal.^{15,16} Os principais parasitas intestinais encontrados nos pacientes soropositivos que causam diarreia com consequente perda de sangue e/ou capazes de gerar quadro anêmico são basicamente: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia sp* e *Cryptosporidium sp*.¹⁷ Cada parasita utiliza um mecanismo diferente para causar a anemia, mas que se resumem na degradação e na perfuração da parede intestinal e formação de lesões ulcerativas mucossanguinolentas que prejudicam a absorção de nutrientes.¹⁸

Também é frequente a infecção intestinal por citomegalovírus, *Mycobacterium sp* ou na presença do sarcoma de Kaposi, o que pode gerar perda de sangue ou suprimir a eritropoese.¹⁵ No caso de agentes infecciosos, como o *Plasmodium sp.*, os produtos tóxicos desse parasita suprimem diretamente a eritropoese, pois, quando infectam as células, também privam competitivamente os precursores eritroides do ferro disponível.¹⁴

A infecção pelo HIV pode apresentar uma ampla gama de anormalidades hematológicas em decorrência do efeito supressivo do próprio HIV, sendo a supressão da medula óssea o principal mecanismo fisiopatológico da anemia.^{19,20} Daminelli et al.²¹ também sugerem que o vírus HIV exerce efeito direto sobre a hematopoese e, desse modo, diminui a síntese de novas células. Há vários mecanismos descritos que podem estar envolvidos no comprometimento da hematopoese induzido pelo HIV.

Durante a infecção, o vírus desencadeia alterações na secreção de citocinas, imunoglobulinas e proteínas de fase aguda (APPs, sigla do inglês *acute phase proteins*) como resposta do sistema imunológico da célula hospedeira, causando disfunção na medula óssea.²¹ Dado que as células da medula óssea funcionam sob uma rede de estímulos inibitórios ou excitatórios, perturbações nes-

se ambiente também podem gerar diminuição na capacidade dessas células em responder aos sinais regulatórios do organismo.²²

Alguns estudos verificaram que as células progenitoras da medula óssea de pessoas infectadas pelo HIV são submetidas à apoptose, por meio das Fas-L, citocina produzida por células T ativadas, visando combater as células infectadas pelo HIV.²³ O evento acontece porque a glicoproteína de envelope glicoproteico-120 do vírus HIV parece induzir a capacidade clonogênica e induzir à apoptose pelo mecanismo Fas-dependente. Esse é um mecanismo indutor da ativação de caspases, essencial para a ocorrência do processo de apoptose, dependendo do receptor Fas. Entretanto, a glicoproteína-160 aparenta induzir os linfócitos T no processo de estímulo à hiperplasticidade medular com ação direta nas células progenitoras dessa linhagem. O antígeno grupo-específico (GAG) do HIV tende a conduzir a fagocitose por mononucleares, dificultando a expansão das colônias de células recém-formadas. Citocinas, como o fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta), também são descritas com função aplásica.²⁴

As proteínas do HIV podem produzir efeito tóxico sobre as células progenitoras hematopoiéticas, gerando, desse modo, impacto direto na proliferação e na diferenciação normal dessas células.²²

Destaca-se que o HIV não causa apenas a imunodeficiência no organismo, mas também pode gerar diferentes anormalidades hematológicas e sorológicas. O conjunto de alterações causadas pelo HIV pode levar ao aparecimento de doenças autoimunes, como as hepatites, trombocitopenias, doenças reumáticas, artrites, sarcoidose, lúpus e anemia.²⁵

Nos indivíduos soropositivos, pode existir uma produção de anticorpos autoimunes contra precursores hematopoiéticos.¹⁵ Nessa condição, a forma mais comum é a ativação policlonal com produção de hipergamaglobulinemias. Essas globulinas podem ser autoanticorpos que se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticulo-endotelial, sendo estes quase sempre do tipo IgG.²⁶ A anemia autoimune em pessoas infectadas pelo HIV positivos é rara e aparece com maior frequência na fase da AIDS.²⁷

Mlisana et al.²⁸ evidenciaram que a presença ou gravidade da anemia durante a infecção aguda pelo HIV prediz a presença de anemia na infecção crônica e/ou uma progressão mais rápida da doença.

TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO SURGIMENTO DO PROCESSO ANÊMICO

O tratamento contra o HIV, conhecido como terapia antirretroviral, tem por finalidade controlar a quantidade

de de vírus no organismo, visando propiciar ao paciente uma melhor qualidade de vida. Porém, efeitos colaterais são comumente observados ao decorrer do tratamento, incluindo a mielotoxicidade.¹ O uso da terapia antirretroviral por um período de 6 meses é suficiente para desencadear um processo anêmico, que se agrava ao longo do tempo.^{1,21}

Entretanto, essa anemia está associada, quase exclusivamente, ao uso de zidovudina (AZT), pertencente à terapia antirretroviral, sendo usualmente normocrômica e normocítica. Também pode ocorrer macrocitose quando há uso de zidovudina e estavudina⁴ pela diminuição do tempo do ciclo de divisão da célula, produzindo células ampliadas, a qual pode surgir com ou sem o estabelecimento da anemia.¹ Pesquisas recentes apontam que a anemia está presente em 70% dos indivíduos que utilizam um esquema de tratamento com base de zidovudina em até 3 meses após o início da terapia, e em até 93% dos pacientes após 6 meses de tratamento.²⁹

O mecanismo de hematocitotoxicidade é baseado no acúmulo intracelular de metabólitos tóxicos de monofosfato de zidovudina (AZTMP), que interfere na síntese de DNA celular e reduz a ação de enzimas que retiram a zidovudina das células. Além disso, altas concentrações de zidovudina e, conseqüentemente, elevados níveis de AZTMB podem causar efeitos tóxicos nas células precursoras dos eritrócitos em crescimento de forma rápida.³⁰

Quando ocorre uma toxicidade importante, a zidovudina pode ser substituída por outros fármacos.³¹ De modo geral, com a introdução da terapia antirretroviral ocorre uma melhora significativa dos parâmetros hematológicos quando comparados com os dados do pré-tratamento. Indivíduos infectados e sem tratamento antirretroviral foram investigados quanto à presença de anemia, e verificou-se que aproximadamente 70% apresentavam essa alteração hematológica, evidenciando que a anemia não é causada exclusivamente pelo tratamento antirretroviral e o início precoce da terapia antirretroviral pode impedir o desenvolvimento de anemia grave.³²

CONCLUSÃO

A fisiopatologia da anemia associada ao vírus da imunodeficiência humana é multifatorial e pode envolver quatro mecanismos básicos: a deficiência nutricional, ocasionada por deficiência de ferro, folato e vitamina B12; as doenças crônicas e infecções oportunistas, principalmente quando o indivíduo já se encontra na fase da AIDS por autoanticorpos antieritrócitos, em

situações raras; a ação direta do vírus da imunodeficiência humana na medula óssea e o tratamento antirretroviral. A anemia pode estar presente em todas as fases da infecção.

As consequências da anemia em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana incluem, principalmente, a diminuição da qualidade de vida e o aumento da necessidade de hospitalizações/intervenções. Portanto, medidas para prevenção, monitoramento e diagnóstico correto da anemia resultam em melhora no prognóstico desses indivíduos. O estudo dos fatores associados ao desenvolvimento da anemia capacita os profissionais da saúde a compreenderem o indivíduo como um ser integral. Além disso, como essa infecção se trata de epidemia em ascensão, é fundamental estudar as correlações clínicas, para a melhor percepção da doença e melhora na qualidade de vida dos indivíduos infectados.

REFERÊNCIAS

- Oliveira OC, Oliveira RA, Souza LR. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;44(1):5-39. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000100009>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS 2019*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2021 Ago 23]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>
- Martin C, Poudel-Tandukar K, Poudel KC. HIV symptom burden and anemia among HIV-positive individuals: cross-sectional results of a community-based positive living with HIV (POLH) study in Nepal. *Plos One*. 2014;9(12):e116263. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116263>
- Alves LA, Silveira MF, Pinheiro CA, Stoffel PC, Pieniz C, Rozenthal RM. Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/AIDS assistidas em serviço especializado: relato de série de casos. *Rev AMRIGS*. 2011 [citado 2021 Ago 26];55(4):324-6. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-835385>
- Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, Voeux PL. *Imunologia Médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- Soares R, Armindo RD, Rocha G. A imunodeficiência e o sistema imunitário: o comportamento em portadores de HIV. *Arq Med*. 2014;28(4):113-21. Available from: <http://bibliobase.sermais.pt:8008/BiblioNET/Upload/PDF16/013116%20ARQ%20MEDICINA%202014%20v28%20n4%20p113-22.pdf>
- Hoffbrand AV, Moss PA. *Fundamentos em hematologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- Meidani M, Rezaei F, Maracy MR, Avijgan M, Tayeri K. Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. *J Res Med Sci*. 2012;17(2):138-42. PMID: PMC3525030.
- Feitosa S. Anemia em Pacientes HIV-Positivo Atendidos em um Hospital Universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2011 [citado 2021 Ago 23];23(2):69-75. Available from: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r23-2-2011-5-Anemia-em-Pacientes-HIV-Positivo-Atendidos-em-um-Hospital-Universitario-de-Pernambuco.pdf>
- Wisaksana R, Sumantri R, Indrati AR, Indrati AR, Zwitser A, Jusuf H, et al. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2011;11:213. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-213>
- Ezeonwu BU, Ikefuna AN, Oguonu T, Okafor HU. Prevalence of hematological abnormalities and malnutrition in HIV-infected under five children in Enugu. *Niger J Clin Pract*. 2014;17(3):303-8. doi: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.130230>
- Carvalho MC, Baracat EC, Sgarbieri VC. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. *Segur. Aliment. Nutr*. 2006;13(2):54-6. doi: <https://doi.org/10.20396/san.v13i2.1832>
- Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000452104>
- Mata-Marín JA, Gaytán-Martínez JE, Martínez-Martínez RE, Arroyo-Anduiza CI, Fuentes-Allen JL, Casarrubias-Ramirez M. Risk factors and correlates for anemia in HIV treatment-naive infected patients: a cross-sectional analytical study. *BMC Res Notes*. 2010;3:230. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-230>
- Brum JW, Conceição AS, Gonçalves, LH, Diniz LB, Pereira MN, Silva ES. Parasitoses oportunistas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana [Internet]. *Rev Soc Bras Clin Med*, São Paulo. 2013;3(11):280-8. Available from: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/16>
- Mengist HM, Taye B, Tsegave A. Intestinal parasitosis in relation to CD4+T cells levels and anemia among HAART initiated and HAART naive pediatric HIV patients in a model ART Center in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117715. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117715>
- Neves DP. *Parasitologia humana*. 13. ed. São Paulo: Atheneu; 2016.
- Calis JC, Rotteveel HP, van der Kuyl AC, Zorgdrager F, Kachala D, van Hensbroek MB, Cornelissen M. Severe anaemia is not associated with HIV-1 env gene characteristics in Malawian children. *BMC Infect Dis*. 2008;8:26. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-26>
- Obirikorang C, Yeboah FA. Blood haemoglobin measurement as a predictive indicator for the progression of HIV/AIDS in resource-limited setting. *J Biomed Sci*. 2009;16(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-16-102>
- Daminelli EN, Tritinger A, Spada C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(1):10-5. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000007>
- Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathog*. 2008;4(12):e1000215. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000215>
- Nascimento FG, Tanaka PY. Thrombocytopenia in HIV-Infected Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(2):109-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-011-0124-9>
- Dhurve SA. Bone marrow abnormalities in HIV disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013033. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.033>
- Viroit E, Duclos A, Adelaide L, Mialhes P, Hot A, Ferry T, et al. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5769. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005769>

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de Infecções Sexualmente Transmissíveis, do hiv/aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos 2018. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2018 [citado 2021 Ago 23]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
27. Hamerschlak N. Manual de Hematologia. São Paulo: Manole, 2010.
28. Mlisana K, Auld SC, Grobler A, van Loggerenberg F, Williamson C, Iriogbe I, et al; CAPRISA Acute Infection Study Team. Anaemia in acute HIV-1 subtype C infection. PLoS One. 2008;3(2):e1626. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001626>
29. Dash KR, Meher LK, Hui PK, Behera SK, Nayak SN. High Incidence of Zidovudine Induced Anaemia in HIV Infected Patients in Southern Odisha. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015;31(2):247-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0426-9>
30. Souza J, Storpirtis S. Atividade antirretroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. Rev Bras Cienc Farm. 2004;40(1):9-19. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000100004>
31. Forna F, Moore D, Mermin J, Brooks JT, Were W, Buchacz K, et al. Hematologic changes associated with Zidovudine following single-drug substitution from stavudine in a home-based AIDS care program in rural Uganda. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009;8(2):128-38. doi: <https://doi.org/10.1177/1545109709333081>
32. Katemba C, Muzoora C, Muwanguzi E, Mwambi B, Atuhairwe C, Taremwa IM. Hematological abnormalities in HIV-antiretroviral therapy naïve clients as seen at an immune suppression syndrome clinic at Mbarara Regional Referral Hospital, southwestern Uganda. J Blood Med. 2018;9:105-10. doi: <https://doi.org/10.2147/JBM.S157148>