



**INTERFERÊNCIA DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS) E O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) PARA O SURGIMENTO DA
PÚRPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPÁTICA (PTI)**

**INTERFERENCE OF ACETILSALICYLIC ACID (AAS) AND HUMAN
IMMUNODEFICIENCY (HIV) VIRUS FOR THE DEVELOPMENT OF
IDIOPATHIC TROMBOCYTOPENIC PURPOSE (ITP)**

Bruna Raquel Borghi da Silva¹

Rita de Cássia Valente Ferreira²

RESUMO: Púrpura trombocitopenica idiopática (PTI) é um distúrbio hematológico que reduz a quantidade de plaquetas, não tem causa definida, mas o ácido acetilsalicílico (AAS) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem ser uma das causas. O objetivo é conhecer os problemas causados pelo AAS e seu mecanismo de ação e entender o motivo pelo qual o vírus HIV pode causar a PTI. Os estudos indicaram que o AAS pode levar a PTI porque seu uso contínuo inibe a ciclooxigenase (COX) que diminui a atividade do tromboxano e as plaquetas causando a PTI. O HIV invade os linfócitos TCD4+, o vírus se replica, há depleção de TCD4+ e aumento da viremia, causando plaquetopenia levando à púrpura. Conclui-se que o AAS e o HIV podem causar a PTI porque bloqueiam funções importantes do organismo e debilitam o sistema imunológico.

Palavras-chave: ácido acetil salicílico, HIV, púrpura

ABSTRACT: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a hematological disorder that reduces the amount of platelets, has no definite cause, but acetylsalicylic acid

¹ Graduado em Biomedicina UniToledo

² Professor UniToledo

(ASA) and human immunodeficiency virus (HIV) may be one of the causes. The goal is to know the problems caused by AAS and its mechanism of action and to understand why the HIV virus can cause ITP. Studies have indicated that ASA may lead to ITP because its continuous use inhibits cyclooxygenase (COX) which decreases thromboxane activity and platelets causing ITP. HIV invades TCD4 + lymphocytes, the virus replicates, TCD4 + depletion and increased viremia, causing plaquetopenia leading to purpura. It is concluded that ASA and HIV can cause ITP because they block important functions of the body and weaken the immune system.

Key words: Acetyl salicylic acid, HIV, purple

1. INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) também conhecida como imunológica, autoimune ou isoimune, é um distúrbio de caráter auto imunológico em que ocorre diminuição acentuada de plaquetas devido aos autoanticorpos antiplaquetários do sistema retículo endotelial (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; PARSLOW, et al, 2015). É uma doença adquirida de caráter benigno, que não possui causa definida caracterizada por induzir trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) (KURTZBERG, STOCKMAN, 1994).

A produção de autoanticorpos IgG dirigidos a antígenos glicoproteicos sobre a superfície das plaquetas promovem a sensibilização destas, levando-as a remoção instantânea realizada pelos macrófagos do baço e fígado e componentes monócito-macrófago. Apesar de ter um aumento na produção de plaquetas pela medula óssea, ocorre a trombocitopenia que induz manifestações como púrpura e sangramento (PARSLOW, et al, 2015).

A degradação de plaquetas ocorre a partir de um estímulo causado por uma infecção ou toxina, liberando anticorpos que se ligam as plaquetas, que são posteriormente ligadas aos receptores de fração Fc de anticorpos (FCY) presentes nas células apresentadoras de antígenos (APC), macrófagos e células dendríticas. Os macrófagos expressam receptores que se ligam a IgG, e quando estes receptores FCY-RIIA interagem com plaquetas revestidas com anticorpos antiglicoproteínas, conduzem à sinalização intracelular por meio da via tirosina cinase, que culmina com a fagocitose e degradação destas (PROVAN, et al, 2016). As APCs aumentam a resposta imunológica inicial apresentando novos peptídeos de superfície e permitindo a propagação de clones das células TCD4. Os receptores de imunoglobulina da célula B

fazem reconhecimento de antígenos, proliferam e sintetizam anticorpos antiglicoproteínas (DELGADO, et al, 2009).

A PTI pode ser classificada como primária quando se apresenta sem a necessidade de uma doença base e secundária ocorre junto a distúrbios subjacentes responsáveis por problemas de função imune causada por desordens de colágenos vasculares, infecções crônicas como HIV e HCV, levando a trombocitopenia (KUHNE, 2011; BUCHANAN, 2002; MARQUES, 2005; FOGARTY, SEGAL, 2007). A PTI clássica atinge principalmente pacientes entre 30 e 40 anos, normalmente em sexo feminino, não associada a infecções anteriores e geralmente é benigna. PTI infantil atinge crianças de ambos os sexos, sendo que ocorre normalmente após a infecção viral, mostrando uma imunização cruzada com antígenos virais e plaquetários, adsorção de imunocomplexos ou mecanismos associados ao hapteno. PTI adulta não está geralmente associada a infecções prévias, contudo pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, leucemia linfocítica crônica, linfomas, cânceres não linfoides, mononucleose infecciosa, infecções virais ou bacterianas, doenças da tireoide, doenças lipoproliferativas, após quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea (ABRAHAMSON, et al, 2009; PARSLOW, et al, 2015).

A maioria das crianças com PTI não necessita de esplenectomia, pois sofrem remissões espontâneas em semanas a meses. Adultos, no entanto geralmente tem recidivas e precisam realizar esplenectomia logo no início da doença. A PTI quando associada ao HIV é reconhecida principalmente em pacientes que ainda não desenvolveram a fase de AIDS (PARSLOW, et al, 2015). Além disso, a PTI pode ser classificada como PTI recém diagnosticada (três meses após diagnosticada), PTI persistente (três a doze meses após diagnosticada), PTI crônica (com mais de doze meses) e por fim a PTI grave a qual apresenta sangramento suficiente para fazer o tratamento (RODEGHIERO, 2009).

A púrpura é caracterizada pelo surgimento de hemorragias, com aparecimento de petéquias, hematomas subcutâneos, hemorragias secas em que as membranas das mucosas não estão presentes e hemorragia molhada com sangramento de gengivas, hematúria, menorragia, sangramento gastrointestinal e nasal, e hemorragias intracranianas que podem levar a óbitos (KUHNE, IMBACH, 2013; PANICKER, 2009).

Quando a púrpura tem caráter assintomático com plaquetas acima de 30 mil, apresenta quadro clínico favorável sem necessidade de tratamento, a não ser que a

mesma evolua para trombocitopenia grave (PROVAN, et al, 2010). Poucos são os casos em que crianças desenvolvem a PTI aguda após doenças virais como HIV, varicela ou após vacinação (tríplice viral) (KUHNE, 2003).

Os principais fármacos causadoras da PTI são diuréticos tiazídicos, sulfonamidas, quinidina e clorpropamida. Causam manifestações hemorrágicas decorrente ao desenvolvimento de trombocitopenia evoluindo para trombose. Na primeira exposição ao fármaco, o período de sensibilização do organismo é mais longo, mas quando ocorre reexposição esta é seguido de trombocitopenia que pode acontecer pela produção de anticorpos contra fator plaquetário quatro e adsorção dos complexos droga-anticorpo com ativação do complemento (PARSLOW, et al, 2015).

O intuito desse trabalho foi esclarecer como o fármaco ácido acetil salicílico (AAS) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) agem para causar a púrpura trombocitopenica idiopática (PTI).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Esse trabalho teve como objetivo conhecer as reações que podem ser gerados pelo fármaco ácido acetilsalicílico e o vírus da imunodeficiência humana para a manifestação inicial do distúrbio hematológico denominado púrpura trombocitopênica idiopática.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Compreender o mecanismo de ação do fármaco e investigar as razões pelas quais o HIV facilita o surgimento da PTI.

3. METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido na forma de revisão bibliográfica e compilação de dados relevantes e atuais descritos em pesquisas com a finalidade de proporcionar melhor conhecimento sobre essa patologia, com base em artigos científicos, utilizando bancos de dados como Scielo, PubMed, Periódicos de anos entre 2006 a 2015 e livros da área de imunologia médica, farmacologia e hematologia.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

O ácido acetilsalicílico (AAS) faz parte do grupo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) indicado como analgésico, antipirético e anti-inflamatório,

entretanto seu efeito anti-inflamatório ocorre somente com administração de doses muito altas, sendo muito utilizado para prevenção de eventos cardiovasculares. É um fármaco utilizado por pessoas em qualquer idade, isso porque é generosamente distribuído e comercializado sem receita médica, facilitando o acesso da população. O AAS se diferencia dos outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) pois inibe irreversivelmente a ciclooxigenase (COX) (GOODMAN, GILMAN, 2012).

Os AINES reduzem a produção de prostaglandinas (PG), esta enzima transforma aminoácidos em PGG2 e PGH2, forma prostanóides e tromboxanos A2. A COX I possui várias prostanóides que realizam manutenção como citoproteção epitelial gástrica e hemostasia, além disso, é a principal fonte de prostaglandina. A COX II induzida por citocinas é a fonte de formação de prostanóides na inflamação.

A figura 1 mostra o mecanismo de ação do ácido acetil salicílico em que o AAS age inibindo irreversivelmente a COX I, sendo assim, inibe também a ação da COX, fazendo com que não haja formação de prostaglandinas, reduzindo a ação do tromboxano que inibe a agregação plaquetária podendo levar a sangramentos e hemorragias.

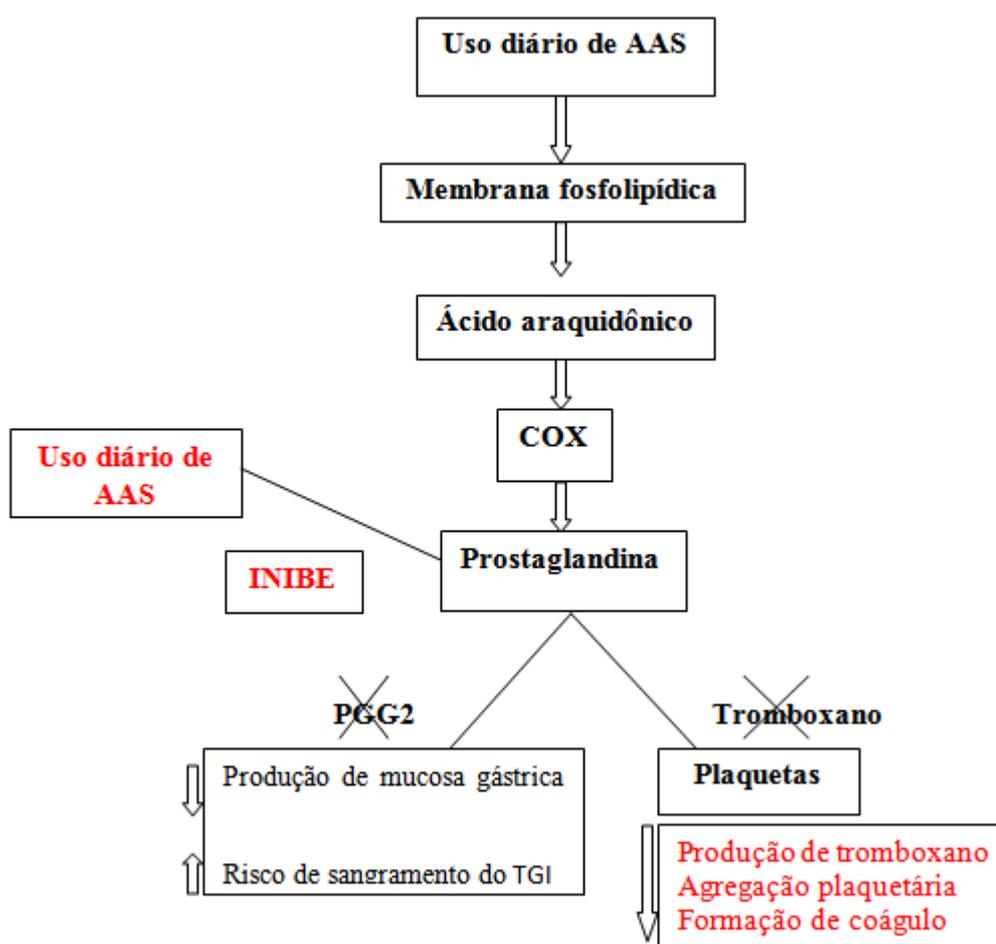


Figura 1 – Mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico

Fonte: <http://www.enfermeiroaprendiz.com.br/entenda-o-mecanismo-de-acao-do-acido-acetilsalicilico-e-o-esquema-terapeutico-proposto-em-um-estudo-recente/>

O AAS é apresentado às células sanguíneas que então começam a produzir anticorpos contra a droga, o que pode ser observado na figura abaixo (Figura 2).

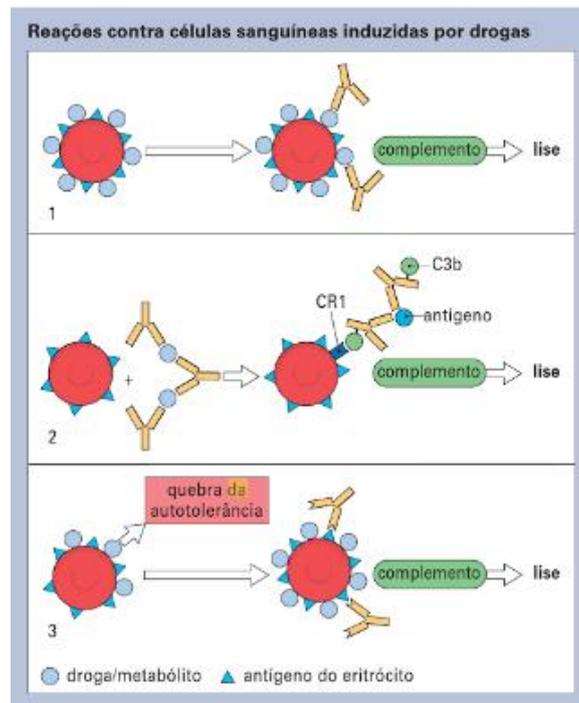


Figura 2 – Reações celulares induzidas por drogas. A figura 2 apresenta os mecanismos pelos quais a droga pode afetar as células sanguíneas. A via 1 mostra a absorção da droga pela membrana celular e anticorpos voltados contra a droga se ligarem as células causando sua ruptura após a ativação do Sistema Complemento. A via 2 apresenta que complexos imunes de drogas e anticorpos são absorvidos pelas células e então ocorre a lise mediada pelo complemento. E a via 3 mostra que as drogas induzem a quebra da autotolerância, que ocorre graças a estimulação de Th, com isso dá-se a formação de anticorpos contra antígenos do grupo sanguíneo na superfície celular e ativação do Sistema Complemento. **Fonte:** Livro de imunologia, MALE; BROSTOFF; ROTH; ROITT

Nota-se na Figura 2 que nas vias 1 e 2 é necessário que o fármaco esteja presente para que ocorra a lise, já na via 3, com o fármaco presente ou não ocorre o dano devido a presença de anticorpos contra a antígenos do próprio sangue e posterior ativação do sistema complemento o que acarreta a lise celular (hemólise). Por esse motivo o uso contínuo de AAS pode levar ao surgimento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI).

4.1. HIV

O vírus da imunodeficiência humana, HIV, é um retrovírus que apresenta um longo tempo de incubação antes que apareçam os sintomas da doença. O vírus causa

infecção das células sanguíneas e do sistema nervoso e suprime o sistema imunológico. É uma doença transmitida por via sexual, parenteral ou por compartilhamento de agulhas e seringas. Dentre todas as células que esse vírus pode atingir, as mais afetadas são os linfócitos TCD4+.

O HIV reduz a imunidade do hospedeiro pois destroem os TCD4+ que são responsáveis pela resposta imunológica celular e humoral, afeta tanto o sistema imune como o cérebro, sendo que o seu marco principal é a depleção de TCD4+, célula para a qual o vírus tem tropismo. O TCD4+ interage com APC, célula B, T e NK por isso leva a uma profunda imunodeficiência. Além disso, o vírus tem uma sequência de aminoácido em seu envelope que pode afetar células como macrófagos, monócitos, células da micróglia, células de Langerhans e células B imortalizadas (PARSLOW, 2015).

Como observado na Figura 3, o HIV entra na corrente sanguínea, interage com o receptor do linfócito TCD4+ e através da transcriptase reversa, produz moléculas de DNA a partir do seu RNA. O cDNA interage com o genoma da célula infectada e centenas de vírus são produzidos, os quais deixam a célula por brotamento a fim de infectar novas células. Quanto maior a quantidade de células TCD4+ mortas, mais debilitado torna-se o sistema imunológico e maior o risco de progresso para AIDS.

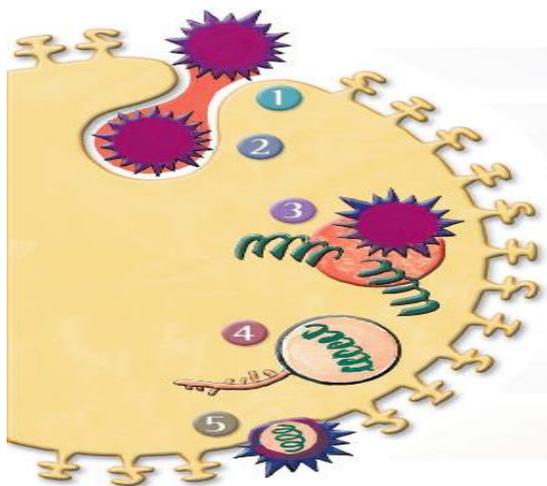


Figura 3 – Mecanismo de ação do vírus HIV com os linfócitos TCD4+. Em (1) HIV encontra célula contendo TCD4+, (2) HIV entra na célula por meio de receptor CD4+ presente na membrana plasmática, (3) RNA sofre transcriptase reversa e adere-se ao DNA da célula, (4) replicação do DNA viral dentro do TCD4+, (5) vírus causa morte de TCD4+ e sai da célula por brotamento para infectar novas células.

Fonte: <http://saberviver.org.br/wp-content/uploads/2004/08/cd4-x-hiv.png>

Na primeira fase do HIV nota-se linfopenia, seguido de linfocitose e presença de linfócitos atípicos, neutropenia e pancitopenia transitória (diminuição de elementos

sanguíneos). Na fase assintomática há quedas de linfócitos TCD4+ que é ocultado pela linfocitose causada pelo aumento de TCD8+. Quando diagnosticada AIDS normalmente está relacionada a quadros de linfopenia e pancitopenia.

A depleção de TCD4+ e a contínua replicação viral são uma das causas da plaquetopenia, que é relatada por pacientes HIV+ desde o começo da infecção. A apresentação clínica geralmente é leve, com contagem de plaquetas inferior a 50.000. A prevalência de plaquetopenia em pacientes com HIV é de 8,1%. Mesmo que a trombocitopenia possa ocorrer em qualquer fase da infecção por HIV, normalmente está correlacionada a pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

A PTI associada ao HIV foi descrita a primeira vez em 1982 em homossexuais, sendo que a prevalência de púrpura em pacientes com HIV varia de 2,8 a 15,5% dos casos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da PTI não ser muito reconhecida atualmente, nota-se que suas causas podem ser variadas, desde o simples uso contínuo de fármacos como AAS até infecções virais que debilitam o sistema imunológico, como o caso do HIV. Embora a PTI seja uma doença de caráter benigno, pode complicar e levar a óbito.

Como o AAS é um fármaco utilizado pela população por seu livre acesso, venda sem prescrição médica e é utilizada para vários fins, desde analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios até a prevenção de doenças cardiovasculares, deve-se levar em consideração os efeitos adversos que podem causar inibição da agregação plaquetária e hemorragias, podendo ocasionar a púrpura.

O HIV por sua vez, como é uma infecção que age nas células linfócitos TCD4+ e debilita o sistema imunológico, reduzindo a quantidade de células de defesas do organismo, permite que doenças oportunistas sejam instaladas. Além disso, a diminuição de TCD4+ e o aumento da viremia são as principais causas de decréscimo de plaquetas, conseqüentemente acarretando a PTI.

É importante conhecer e entender os mecanismos farmacológicos, imunológicos e infecciosos envolvidos nessa patologia a fim de identificar os fatores de riscos, fatores agravantes e dessa forma, possibilitar a reversão do quadro clínico e facilitar o tratamento desse distúrbio hematológico.

6. REFERENCIAS

ALVES, LAGB; SILVEIRA, MF; PINHEIRO, CAT; STOFFEL, PC; PIENIZ, C; ROZENTHAL, RM. **Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/AIDS assistida, em serviço especializado: relato de série de casos.** Revista da AMRIGS, 2011. Disponível em: <http://www.amrigs.org.br/revista/55-04/0000072184-miolo> AMRIGS4 art original prevalncia de alteraes.pdf. Acessado em: 20 ago. 2016.

AMBLER, KLS; VICKARS, LM; LEGER, CS; FOLTZ, LM; MONTANER, JSG; HARRIS, M; LIMA, VD; LEITCH, HÁ. **Clinical features, treatment, and outcome of HIV-associated immune thrombocytopenia in the HAART era.** 2012. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ah/2012/910954/>. Acessado em: 14 set. 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da púrpura trombocitopênica idiopática.** Portaria SAS/MS nº 1.316, nov. 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/bruni/OneDrive/Documents/TCC/8%20-%20Protocolo%20clínico%20e%20diretrizes%20terapêuticas%20da%20PTI.pdf>. Acessado em: 20 mar. 2016.

BRASIL. Portal da saúde, SUS. **AIDS, perguntas/respostas, o que é HIV?.** 3014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/links-de-interesse/286-aids/9053-o-que-e-hiv>. Acessado em: 15 nov. 2016.

GOODMAN, GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** AMGH, 12 ed, p. 964, 2012. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=qsx4cIAwwtC&pg=PA964&dq=%C3%A1cido+acetilsalic%C3%ADlico&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwirw7TNo6jMAhXJEZAKHTmqBGgO6AEILTAD#v=onepage&q=%C3%A1cido%20acetilsalic%C3%ADlico&f=false>. Acessado em: 22 abr. 2016.

LEITE, OHM. **Alterações hematológicas associadas ao HIV, ainda um problema?.** Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 2010. Disponível em: http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/13007/art_LEITE_Alteracoes_hematologicas_associadas_a_infeccao_pelo_HIV_2010.pdf?sequence=1. Acessado em: 21 ago. 2016.

LONGO, DL. **Hematologia e oncologia de Harrison.** AMGH, 2 ed, p. 217, 2015. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=mK8kBQAAQBAJ&pg=PA218&dq=%C3%A1cido+acetilsalic%C3%ADlico&hl=pt->

[BR&sa=X&ved=0ahUKEwirw7TNo6jMAhXJEZAKHTmqBGgQ6AEIITAB#v=onepage&q=%C3%A1cido%20acetilsalic%C3%ADlico&f=false](#). Acessado em: 20 abr. 2016.

LOURENÇO, DM; KERBAUY, J; FIGUEIREDO, MS. **Hematologia. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar na UNIFESP-EPM**. Manole, 2011.

MALE, D; BROSTOFF, J; ROTH, DB; ROITT, IM. **Imunologia**. Elsevier Brasil, 8 ed. 2014. Disponível em:

<https://books.google.com.br/books?id=8Nt2BgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=livro+de+imunologia&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiYp6CgtMLQAhUEDpAKHf->

[YB8sQ6AEIVDAF#v=onepage&q=imunologia%20da%20purpura&f=false](#). Acessado em: 20 set. 2016.

PANUS, PC; JOBST, EE; TINSLEY, SL; TREVOR, AJ; KATZUNG, BG. **Farmacologia para fisioterapeutas**. AMGH, p. 468, 2009. Disponível em:

<https://books.google.com.br/books?id=eCPOIHg6PAAC&pg=PA470&dq=%C3%A1cido+acetilsalic%C3%ADlico&hl=pt->

[BR&sa=X&ved=0ahUKEwirw7TNo6jMAhXJEZAKHTmqBGgQ6AEINDAE#v=onepage&q=%C3%A1cido%20acetilsalic%C3%ADlico&f=false](#). Acessado em: 20 abr. 2016.

PARSLOW, TG; STITES, PD; TERR, AI; IMBODEN, JB. **Imunologia médica**. Guanabara Koogan, 10 ed, Rio de Janeiro, 2015.

PROVAN, D; STASI, R; NEWLAND, AC; BLANCHETTE, VS; BOLTON-MAGGS, P; BUSSEL, JB; CHONG, BH; CINES, DB; GERNSSHEIMER, TB; GODEAU, B; GRAINGER, J; GREER, I; HUNT, BJ; IMBACH, PA; LYONS,G; MCMILLAN, R; RODEGHIERO, F; SANZ, MA; TARANTINO, M; WATSON, S; YOUNG, J; KUTER, DJ. **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia**. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/2/168.full.pdf>. Acessado em: 20 set. 2016.

RESENDE, SM. **Distúrbios de hemostasia: doenças hemorrágicas**. Rev. Médica Minas Gerais, 2010. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/335>. Acessado em: 15 ago. 2016.

SAMAYOA, J; MEJÍA, C; LEÓN, CA; MOSS, DA. **Trombocitopenia asociada a Virus de Inmunodeficiencia Humana y su tratamiento con inmunoglobulinas. Revista clínica de enfermedades infecciosas**. Disponível em: <http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/2016/02/3.-Trombocitopenia-asociada-a-Virus-de-Inmunodeficiencia-Humana-y-su-tratamiento-con-inmunoglobulinas.pdf>. Acessado em: 05 set. 2016.

SANTANA, LM; NEVES, T; FENILLI, AC; BORBA, LG; KIRST, D; FETTER, F; TANIGUCHI, AN; SABARROZ, V; MICHALOWSKI, MB. **Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão de recomendações do último consenso.** Artigo de revisão. Boletim científico de pediatria. 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/bruni/OneDrive/Documentos/TCC/1%20-%20Trombocitopenia%20autoimune%20em%20crianças%20-%20revisão%20da%20recomendação%20do%20último%20consenso.pdf>. Acessado em: 20 abr. 2016.

SANTOS, VM; CRUZ, LR; PAIXÃO, GTG; MIZUNO, CA; TEZA, ITV; SOUZA, DWS. **Plaquetopenia grave em pacientes etilistas com infecção por vírus da imunodeficiência humana.** 2013. Disponível em: <http://www.ambr.org.br/plaquetopenia-grave-em-paciente-etilista-com-infeccao-por-virus-da-imunodeficiencia-humana/>. Acessado em: 25 ago. 2016.

SILVA, F. L. **Diagnóstico e tratamento de púrpura trombocitopênica imune: uma revisão literária.** 2014. 41 f. Monografia (Graduação em Farmácia), Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa, PB.

ZIMMERMANN, JB; MELO, VH; CASTRO, LPF; ALVES, MJM; ZIMMERMANN, SG; CASTILLO, DMD. **Associação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV.** Rev, Bras Ginecol Obstet, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v28n6/31888.pdf>. Acessado em: 15 ago. 2016.