



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa**

**Dissertação de Mestrado**

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)  
EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (AF) E ASSOCIAÇÃO  
ENTRE A HEPATITE VIRAL E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA  
DOENÇA DE BASE**

**SIDELCINA RUGIERI PACHECO**

Salvador – 2010

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
CENTRO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa**

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)  
EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (AF) E ASSOCIAÇÃO  
ENTRE A HEPATITE VIRAL E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA  
DOENÇA DE BASE**

SIDELCINA RUGIERI PACHECO

Orientador: Dr. Luciano Kalabric Silva

Dissertação apresentada ao Curso da  
Pós- Graduação em Biotecnologia em  
Saúde e Medicina Investigativa para a  
obtenção do grau de mestre

Salvador – 2010

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC) EM  
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME (AF) E ASSOCIAÇÃO ENTRE A  
HEPATITE VIRAL E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE BASE

SIDELCINA RUGIERI PACHECO

Folha de aprovação

Comissão Examinadora

---

Dra. Cynara Gomes Barbosa

---

Dr. Guilherme Ribeiro

---

Dr. André Lyra

## **Dedico este trabalho**

**...a Deus por ser na minha vida mais que abundante!**

**... aos afetados pela anemia falciforme que concordaram em participar deste trabalho fornecendo informações valiosas e dividindo suas vidas e esperanças nesse momento tão delicado da vida, não deixando se abater apesar dos limites impostos pela doença.**

**...aos meus pais Santina e Calixto, pelo amor incondicional, pelo apoio, pelas palavras, pelos conselhos e acima de tudo pela presença quando ausentes.**

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Dr. Luciano Kalabric Silva pelo apoio, confiança e orientação mesmo sem me conhecer aceitou o desafio da entrega da realização desse projeto.

A Dra. Nelma Pereira Santana pelos ensinamentos, conselhos e amizade, um exemplo pessoal e profissional.

As médicas Valma Maria do Nascimento, Virginia Figueiredo, Ângela Zanette, pelo apoio junto a HEMOBA na realização das entrevistas com os afetados pela anemia falciforme.

As funcionárias da HEMOBA que contribuíram na disponibilidade dos prontuários, Taís Gonçalves, Marinilse dos Santos, Maraíse Pitanga, Ana Cristina Costa, Mônica Araujo, Lorena Ribeiro e Sônia Maciel.

Ao LACEN-BA, em especial a Dra. Maria Alice S. Zarife, pela realização dos testes moleculares para confirmação da infecção pelo vírus da Hepatite C.

Ao Chefe do LPBM e Diretor da Fiocruz-BA Dr. Mitermayer Galvão dos Reis pela colaboração e apoio na execução do trabalho.

Á todos do LPBM pelo apoio e amizade.

A todos os amigos que percorreram juntos essa etapa tão importante da concretização de um dos sonhos da minha vida, que possamos prosseguir juntos em outros sonhos: Kathleen Ribeiro, Caroline Freitas, Gilmar Ribeiro, Carlos Gustavo, Robson de Jesus, Sione Passine, Caroline Prado, Maria Isabel, Antônio Carlos Silva Santos, Aline Reis, Bárbara Ribeiro, Mayara Ingrid, Fernanda Albuquerque e Cleiton Santos.

A Taíse Lima de Oliveira pelo convívio diário, pela amizade, pela paciência em dividirmos a casa e a vida.

Aos professores do curso de pós-graduação que contribuíram para a minha formação.

A todos os funcionários da Fiocruz-BA.

Aos colegas da pós-graduação, pela excelente convivência e amizade firmada durante as disciplinas.

A CNPq pela concessão da bolsa de mestrado. Edital/Chamada: Edital MCT/CNPq nº70/2008 Número do Processo:579671/2008-9

A FABESB pelo apoio financeiro através do Edital PPSUS 004/2009 contrato SUS0030/2009, pedido 5136/2009,

A todos aqueles que direta ou indiretamente cooperaram para que fosse possível a realização desse trabalho.

*Ainda que seus passos pareçam inúteis;  
vá abrindo caminhos como a água que  
desce cantando da montanha.*

*Outros te seguirão...*

*Antonie de Saint-Exupéry*

## Resumo

Os indivíduos com anemia falciforme são considerados como pertencentes aos grupos de risco para infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) pós-transfusional, sobretudo, antes da implantação da triagem sorológica nos bancos de sangue, que no Brasil ocorreu em 1993. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de infecção e os genótipos do VHC circulantes nos pacientes com anemia falciforme, bem como avaliar a contribuição de outros fatores de risco para a aquisição do VHC e a possível associação do VHC com as manifestações clínicas da doença de base. Os pacientes com anemia falciforme atendidos no ambulatório multidisciplinar da HEMOBA foram convidados a participar do estudo, mediante assinatura do TCLE e resposta a um questionário clínico-epidemiológico individual. O diagnóstico laboratorial do VHC foi realizado através de ELISA de 4. geração para o anticorpo anti-VHC pela HEMOBA e a confirmação da infecção e genotipagem do RNA do VHC (VHC-RNA) nas amostras soropositivas para o anti-VHC através de técnicas de biologia molecular no LACEN-BA. Dados adicionais, tais como, histórico clínico e resultado de exames sorológicos e bioquímicos foram obtidos através da revisão de prontuários. Entre janeiro de 2009 e setembro de 2010, 585 pacientes com anemia falciforme foram incluídos no estudo. A média de idade foi de  $21,1 \pm DP 13,1$  anos (1 - 65 anos). Trinta e sete pacientes com anemia falciforme apresentaram soropositividade para anti-VHC, que representa uma soroprevalência global de 6,4% (IC 95% 4,4 – 8,3 %). A soroprevalência foi associada com residência na Região Metropolitana de Salvador (RMS), período da primeira transfusão, número de transfusões e utilização de seringa não descartável ( $p < 0,05$ ), mas não foi encontrada associação com sexo, compartilhamento de utensílios domésticos ou uso de drogas. Entre os menores de 17 anos a soroprevalência foi de 1,5 % semelhante à prevalência na população em geral. A prevalência de infecção confirmada pela detecção do VHC RNA foi de 3,3 % (21/583) (IC 95% 2,1 – 5,1%). O genótipo 1 do VHC foi predominante, presente em 76,2%, seguido do genótipo 3, presente em 23,8% dos pacientes com anemia falciforme. O HTLV I/II foi encontrado em 2,6 % e a co-infecção com VHC chegou a 53,3%. Não foram encontrados casos de HIV. A infecção pelo VHC demonstrou associação significativa com manifestações clínicas da anemia falciforme como dactilite e osteonecrose. A anemia falciforme determina alterações em vários marcadores de avaliação do perfil hepático, entretanto, apenas elevações de TGP foram associadas com a infecção pelo VHC. Foi observado nesse estudo que o risco de infecção pelo VHC em pacientes com anemia falciforme foi reduzido desde a implantação da triagem sorológica, porém um risco residual ainda existe.

**Palavras-chave:** VHC, vírus da Hepatite C, prevalência, pacientes com anemia falciforme.



## Abstract

People affected by sickle cell anemia are considered at risk for post-transfusional hepatitis C virus (HCV) infection, especially prior to the implementation of serological screening tests in blood banks such as those that occurred in Brazil in 1993. The impact of this control measure and the possible interaction between hepatitis C and severity of sickle cell disease are unknown. We aim to determine the prevalence of infection and HCV genotypes circulating among patients with sickle cell anemia, to assess the contribution of other risk factors to the occurrence of new infections and to investigate the possible effect of HCV on the underlying disease severity. Sickle cell anemia outpatients who attended the multidisciplinary clinic from HEMOBA were invited to participate in the study, required to sign the informed consent waiver and answer an individual clinical-epidemiological questionnaire. HCV laboratory diagnosis was performed in HEMOBA using ELISA 4.generation to detect the anti-HCV antibody. Infections were confirmed and genotyped for the anti-HCV positive samples in LACEN-BA with molecular biology techniques. Additional data such as clinical history and examination results were obtained by reviewing patient's charts. Between January 2009 and September 2010, 585 sickle cell anemia were included. The mean age was  $21.1 \pm 13.1$  years (1-65 years). Thirty-seven sickle cell anemia showed seropositivity for anti-HCV, which represents an overall seroprevalence of 6.4% (95% CI 4.4 to 8.3%). The seroprevalence was associated with residence in the Metropolitan Region of Salvador (RMS), the time of first transfusion, number of transfusions and use of disposable syringe ( $p < 0.05$ ) but was not associated with sex, sharing domestic utensils or drug use. Among those younger than 17 years the prevalence was 1.5% similar to the prevalence in the general population. Blood transfusion was the only risk factor identified in this group. The prevalence of HCV infection confirmed by detection of HCV-RNA was 3.3% (21/583) (95% CI 2.1 to 5.1%). The HCV genotype 1 was predominant, it was present in 76.2%, followed by genotype 3, 23.8%. HTLV I / II was sickle cell anemia and HCV co-infection reached 53.3%. HIV infections were not reported in this study group. HCV infection showed a significant association with clinical manifestations of sickle cell disease and dactylitis and osteonecrosis. Sickle cell anemia causes alterations in several markers for assessing the hepatic profile, however only ALT was associated with HCV infection. Risk of HCV infection in sickle cell anemia was reduced after the implementation of serological screening, but residual risk remains.

**Key words:** HCV, hepatitis C virus, prevalence, sickle cell anemia patients.

## Lista de abreviaturas e siglas

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALB	Albumina
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do “core” do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-VHA	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
Anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AVC	Acidente vascular cerebral
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention, EUA</i>
cDNA	Ácido desoxirribonucléico (DNA) complementar
CPqGM	Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
E1	Glicoproteína 1 do envelope do vírus da hepatite C
E2	Glicoproteína 2 do envelope do vírus da hepatite C
EF	Ensino fundamental
EM	Ensino médio
ES	Ensino superior
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FA	Fosfatase alcalina
FER	Ferritina
FE	Ferro
GGT	Gama Glutamil Transferase
HbAS	Heterozigotos para anemia falciforme ou portador do traço falciforme
HBeAg	Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HbSS	Homozigotos para anemia falciforme
HEMOBA	Fundação de Hemoterapia e Hematologia do Estado da Bahia
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus linfotrópicos das células T- humanas

IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
LACEN-BA	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Bahia
DHL	Desidrogenase láctica
LIPA	<i>line probe assay</i>
NAT	<i>nucleic acid tests</i>
NS2	Gene não-estrutural 2 do vírus da hepatite C
NS3	Gene não-estrutural 3 do vírus da hepatite C
NS4	Gene não-estrutural 4 do vírus da hepatite C
pb	pares de bases
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PNHV	Programa Nacional das Hepatites Virias
Primer	Oligonucleotídeo iniciador
ORF	Fase aberta de leitura
OMS	Organização Mundial de Saúde
RETI	Reticulócitos
RMS	Região Metropolitana de Salvador
RNA	Ácido ribonucléico
RT	Transcrição reversa
RVS	Resposta viral sustentada
SMs	Salários mínimos
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
STA	Síndrome torácica aguda
TP	Tempo de atividade de protrombina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
VDRL	marcador sorológico da sífilis (do inglês, <i>Venereal Diseases Research Laboratory</i> )
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

## Lista de ilustrações e tabelas

<b>Figura 1.</b> Mapa da distribuição do número e % de casos de doença falciforme na Bahia .....	18
<b>Figura 2.</b> Principais manifestações clínicas e complicações da anemia falciforme ..	20
<b>Figura 3.</b> Estimativa da prevalência de VHC por região .....	22
<b>Quadro 1.</b> Características dos pacientes com anemia falciforme selecionados (entrevistados) e não selecionados para o estudo .....	34
<b>Gráfico 1.</b> Distribuição geográfica dos pacientes com anemia falciforme por município de residência no estado da Bahia, HEMOBA, entre janeiro de 2009 a setembro de 2010 .....	36
<b>Tabela 1.</b> Características sócio-demográficas dos pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010 .....	42
<b>Tabela 2.</b> Características da doença nos pacientes com anemia falciforme , HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010. ....	44
<b>Tabela 3.</b> Soropositividade de infecções de transmissão parenteral em pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010. ....	45
<b>Gráfico 2.</b> Distribuição dos pacientes com anemia falciforme e soropositividade para o anti-VHC por faixa etária, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.....	46
<b>Tabela 4.</b> Fatores de risco para infecção pelo VHC nos pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.....	47
<b>Gráfico 3.</b> Associação entre a infecção pelo VHC e os principais sintomas e complicações da anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.....	48
<b>Tabela 5.</b> Características gerais dos exames bioquímicos em pacientes com anemia falciforme e associação com infecção pelo VHC, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010. ....	49

## Sumário

Resumo .....	7
Abstract .....	8
Lista de abreviaturas e siglas .....	9
Lista de ilustrações e tabelas .....	11
1 Introdução .....	14
2 Revisão da literatura.....	16
2.1 A anemia falciforme .....	16
2.2 Estimativa de casos da anemia falciforme.....	18
2.3 Aspectos clínicos e prognóstico da anemia falciforme.....	19
2.4 O vírus da Hepatite C (VHC) .....	21
2.5 Transmissão do VHC.....	23
2.6 Transfusão de sangue .....	24
2.7 Distribuição genotípica do VHC em grupos sob risco .....	27
2.8 Prevalência e transmissão do VHC em pacientes com anemia falciforme .....	28
2.9 Prevenção e tratamento.....	29
3 Objetivo geral .....	32
3.1 Objetivos específicos.....	32
3.2 Objetivo secundário .....	32
4 Metodologia.....	33
4.1 Desenho do estudo.....	33
4.2 Local do estudo.....	33
4.3 População do estudo .....	34
4.4 Coleta de dados e entrevista .....	36
4.5 Garantia da qualidade dos dados .....	37
4.6 Coleta de amostras e exames .....	38
4.7 Diagnóstico sorológico.....	38
4.8 Diagnóstico molecular e genotipagem.....	38
4.9 Análise dos resultados de exames bioquímicos .....	39
4.10 Aspectos éticos.....	39
4.11 Análise dos dados.....	40
5 Resultados .....	41

5.1 Características gerais .....	41
5.2 Risco de transmissão do VHC entre pacientes com anemia falciforme .....	45
5.3 Associação da infecção pelo VHC e a anemia falciforme.....	47
6 DISCUSSÃO .....	50
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	58
8 Referências Bibliográficas .....	59
APÊNDICE I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	
APÊNDICE II – Questionário clínico-epidemiológico e revisão do prontuário	
ANEXO I – Cartas de apoio e financiamento	
ANEXO II – Aprovação do CEP-FIOCRUZ	

# 1 Introdução

A anemia falciforme é a doença genética mais comum no Brasil com importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade, caracterizada pela diversidade clínica e hematológica. Registros históricos revelam que a anemia falciforme originou-se na África e foi trazida para o Brasil com a imigração forçada dos escravos. Dessa forma, o grau elevado de miscigenação racial do país favoreceu o estabelecimento da anemia falciforme como um problema de Saúde Pública.

A frequência de portadores heterozigotos do traço falciforme (HbAS) é elevada, sendo o cruzamento entre heterozigotos um risco de gerar novos homozigotos afetados pela anemia falciforme. Estes manifestam a forma grave da doença, o que acarreta sofrimento para os pacientes com anemia falciforme e grandes investimentos na área da saúde. Os genes da anemia falciforme distribuíram-se de forma heterogênea no Brasil, sendo mais frequente no Nordeste, onde a população de afro-descendentes é maior. Entre os estados brasileiros, a Bahia apresenta a maior frequência, tanto para o traço HbAS quanto para a doença falciforme (HbSS).

Os sintomas clínicos da anemia falciforme são variáveis com manifestações de diversos graus de intensidade. As transfusões sanguíneas são indicadas como procedimento terapêutico nas complicações agudas, visando amenizar os sintomas clínicos e ao longo da vida podem vir a ser poli-transfundidos, possibilitando o risco à exposição por vírus de transmissão parenteral como o vírus da hepatite C (VHC).

O VHC foi identificado apenas em 1989 e representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública nos dias atuais com impacto pessoal, social e econômico. Entre as doenças infecciosas crônicas que acometem o fígado, a hepatite C é a mais freqüente, com alto risco de evolução para formas mais graves como cirrose e carcinoma hepatocelular.

A partir de 1993, a disponibilização de técnicas laboratoriais permitiu seu diagnóstico, tornando possível estimar cerca de 170 milhões de infectados em todo o mundo, que corresponde a uma prevalência de 3%. Duas características da sua história natural conferem à hepatite C uma enorme importância médico-sanitária: o longo período em que a infecção permanece completamente assintomática, fazendo

com que o indivíduo não tome conhecimento da doença, portanto, não procure atenção especializada, e a sua capacidade de se tornar crônica, elevando sua morbi-mortalidade e o risco de transmissão. Sendo assim, a hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século 21, sendo responsável pela maioria dos casos de transplantes de fígado em inúmeros países.

A despeito da importância da hepatite C, persiste ainda um considerável grau de desconhecimento acerca dessa doença, tanto na população em geral, como também entre grupos sob risco de infecção, como os pacientes com anemia falciforme. No Brasil, estima-se que 1,5% de indivíduos da população em geral podem estar infectados, enquanto entre os pacientes com anemia falciforme pode ser maior que 8 vezes este valor, como descritos em Pernambuco em 2003 (14,1%) e em Salvador em 2002 (12,1%).

Desde a implantação da triagem sorológica a partir de 1993 nos bancos de sangue em todo o país espera-se uma redução drástica no número de casos novos de hepatite C entre os pacientes com anemia falciforme. No entanto, há a necessidade de determinar o risco de aquisição e outras rotas de disseminação do VHC entre estes pacientes, permitindo direcionar medidas de saúde adequadamente. Além disso, há a urgência de assistir aqueles que adquiriram o VHC no passado.

Em função das manifestações clínicas da doença de base apresentada pelos pacientes com anemia falciforme pouco é conhecido sobre a influência da hepatite C neste grupo e assim como, formas de tratamento alternativas às drogas antivirais, visto que o tratamento atual com interferon e ribavirina não é recomendado, devido acentuar a hemólise e conseqüentemente, agravar o quadro de anemia nestes indivíduos.

Deste modo, com este trabalho pretende-se estimar a prevalência de infecção pelo VHC nos pacientes com anemia falciforme em unidade de referência em Salvador, Bahia, determinar o impacto da implantação da triagem sorológica em bancos de sangue e avaliar uma possível associação entre a infecção pelo VHC e as manifestações clínicas da anemia falciforme.



## 2 Revisão da literatura

### 2.1 A anemia falciforme

A anemia falciforme é a mais conhecida das alterações hematológicas hereditárias no homem. Surgiu nos países do centro-oeste africano, da Índia e do leste da Ásia, há cerca de 50 a 100 mil anos, entre o período paleolítico e mesolítico (NAOUM, 1997).

Entre os distúrbios das hemoglobinas humanas, ou hemoglobinopatias, a anemia falciforme ocupa uma posição singular na genética médica por representar doença hereditária de maior incidência no mundo, levando a uma morbidade significativa. A hemoglobina humana foi uma das primeiras estruturas protéicas a serem decifradas, sendo os genes da globina os primeiros genes de uma doença a serem clonados, o que faz da sua patologia molecular provavelmente a mais bem compreendida entre as doenças genéticas (THOMPSON *et al.*, 1993).

A primeira descrição na literatura médica de um caso clínico de anemia falciforme foi em 1910 por Herrick, onde se observou hemácias alongadas e em forma de foice no esfregaço sanguíneo de jovem negro originário de Granada (Índias Ocidentais), que apresentava anemia grave, icterícia e fortes dores nas articulações. As várias formas de apresentação clínica dos pacientes com anemia falciforme, em diferentes localidades do mundo, variando de formas leves, quase assintomáticas, a formas incapacitantes ou com alta taxa de mortalidade, têm sido fonte de inúmeras pesquisas há longo tempo.

Molecularmente, a anemia falciforme trata-se de uma simples substituição pontual de uma base nitrogenada valina (Val) pela glutamina (Glu), no sexto códon do exon 1 do gene da globina beta, localizado no braço curto do cromossomo 11, obedecendo ao padrão mendeliano de transmissão, o que ocasiona o surgimento da hemoglobina variante. (BUNN & FORGET, 1986).

Aparentemente, a simples troca de um único aminoácido na composição da cadeia beta globínica ocasiona o surgimento de uma estrutura hemoglobínica nova, denominada hemoglobina S (HbS), onde a letra S deriva da palavra inglesa “*sickle*”

que em português traduz-se como “em forma de foice”. Em condições de baixa concentração de oxigênio, a molécula HbS forma fibras que torcem a membrana da hemácia, conferindo-lhe assim a forma de foice. Esta modificação favorece a obstrução de vasos sanguíneos e necrose de tecidos e órgãos, além de destruição prematura das hemácias, levando à anemia.

Em 1978, Kan e Dozy realizaram pela primeira vez o diagnóstico molecular da anemia falciforme, que foi baseado na detecção de um polimorfismo da enzima *Hpa I*. Porém, com a identificação exata da mutação que provoca a doença, mutação esta que abole o sítio de restrição da enzima *Mst II*, foi possível o diagnóstico pela análise direta do gene utilizando a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) seguida de análise de restrição com a referida enzima.

Estudos subseqüentes definiram os cinco principais haplótipos para a anemia falciforme, estando ligados a grupos populacionais específicos, recebendo as denominações de acordo com os países ou áreas de origem no continente africano: Benin República Centro-Africana, Senegal, Camarões, Arábia Saudita e Índia (NAGEL, 1996).

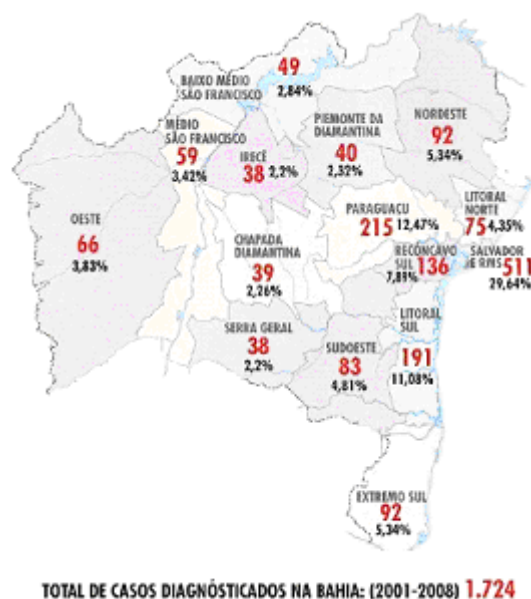
Os sintomas clínicos da anemia falciforme são heterogêneos apresentando manifestações que variam de intermediárias a graves (RAMALHO, 1986). Portanto, vários fatores estão relacionados para esta apresentação clínica diversificada de indivíduo para indivíduo, como os níveis de hemoglobina fetal, os diferentes haplótipos ligados ao grupo de genes da globina beta S, a presença da talassemia alfa, a associação com mutações ou polimorfismos em outros genes, fatores nutricionais (concentrações séricas de ácido fólico e vitamina B12) e ambientais (variações na temperatura atmosférica) (ADEKILE *et al.*, 2002; EL-HAZMI *et al.*, 1999; CUELLAR-AMBROSI *et al.*, 2000; MOHANTY & MUKHERJEE, 2002; BARDEN *et al.*, 2002; LYRA *et al.*, 2005).

No Brasil, a anemia falciforme apresenta significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbi-mortalidade que apresenta e, por isso, tem sido comumente apontada como uma questão de saúde pública (PAIVA E SILVA *et al.*, 1993). Portanto, o conhecimento sobre a anemia falciforme apresenta destacada importância visto que pode contribuir para a identificação e o tratamento precoce, requisitos indispensáveis à qualidade e a expectativa de vida das pessoas doentes (RAMALHO *et al.*, 1996; ZAGO, 2001).

## 2.2 Prevalência de casos da anemia falciforme

No Brasil, a anemia falciforme apresenta uma significativa importância epidemiológica, isto se deve em virtude da prevalência acometer 0,1 a 0,3% da população negra (RAMALHO, 2003), com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população devido ao alto grau de miscigenação em nosso país (BANDEIRA *et al.*, 1999).

Segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se a existência de dois milhões de heterozigotos do alelo HbAS, que são considerados portadores do traço falciforme. A doença falciforme se manifesta em cerca de oito mil pessoas homozigóticas para a hemoglobina S (pacientes com anemia falciforme). Estima-se o nascimento de 700 a 1000 novos casos anuais de doentes falciformes no país (ZAGO, 2001). A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador divulgou junho de 2008 o resultado do primeiro mapeamento da distribuição da Doença Falciforme na Bahia. No período entre 2001 e 2008, 1.153.622 (um milhão cento e cinquenta e três mil seiscentos de vinte e dois) recém-nascidos realizaram o teste do pezinho na APAE-Salvador e 1.724 (0,15%) casos foram diagnosticados durante este período. A Figura 1 apresenta o mapa da doença falciforme na Bahia, apontando as áreas de maior e menor número de casos.

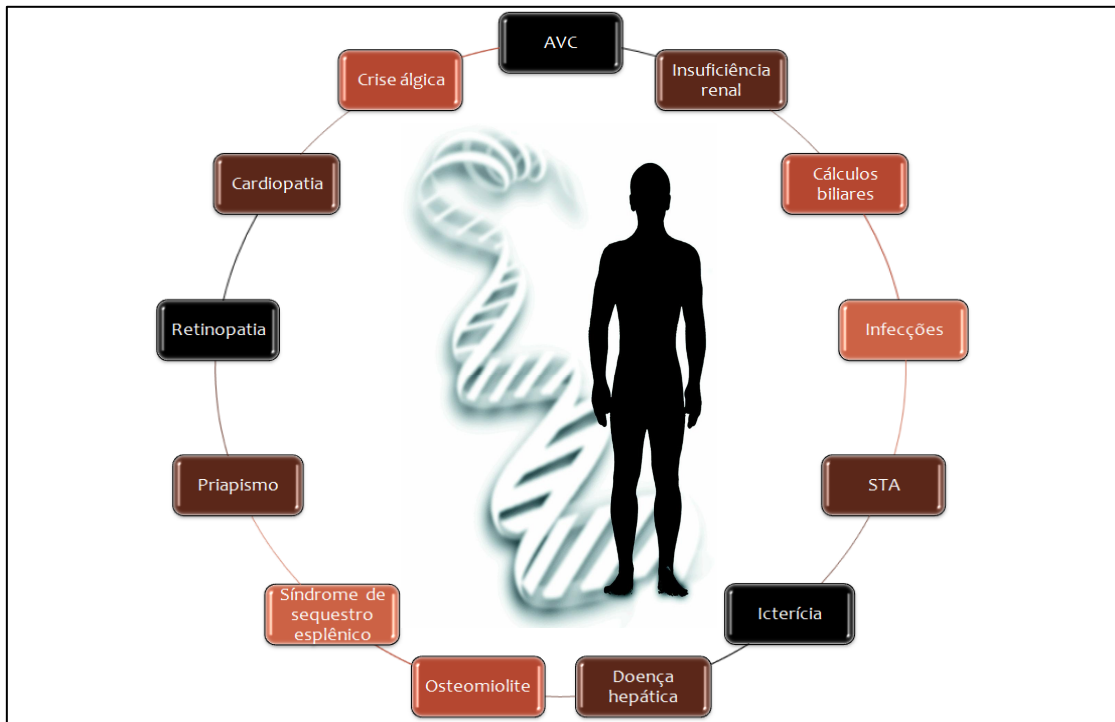


**Figura 1.** Mapa da distribuição do número e % de casos de doença falciforme na Bahia.

A distribuição da frequência HbAS é heterogênea, sendo mais elevadas nas regiões Norte e Nordeste. Esta variação regional está relacionada com a contribuição dos grupos étnicos formadores (NAOUM, 2000). O estado da Bahia se destaca entre os demais por apresentar a maior frequência brasileira para HbAS e isto está relacionado com os dados históricos do Estado, confirmando que houve grande afluxo de escravos provenientes do oeste e centro da África, trazendo grande heterogeneidade étnica, cultural e social, além de diferenças genéticas entre os próprios pacientes com anemia falciforme (VERGER, 1987, GONÇALVES, 2003). Vários estudos foram realizados na Bahia para investigar a frequência do traço e dos homozigotos. Em 1980, Azevedo *et al.*, apontaram uma frequência de 7,6% a 15,9%, entre os afrodescendentes em Salvador. Aproximadamente duas décadas depois, Gonçalves (2003), constatou que o traço HbAS foi encontrado numa frequência de 6,9 a 15,4% nos indivíduos descendentes de africanos em Salvador, corroborando o estudo anteriormente. Em 2005 Adorno *et al.* descreveu uma frequência de 9,8% de heterozigotos HbAS e 0,2 % de homozigotos HbSS em recém-nascidos de uma maternidade pública de Salvador.

### **2.3 Aspectos clínicos e prognóstico da anemia falciforme**

As manifestações clínicas da doença falciforme ocorrem a partir do primeiro ano, estendem-se durante toda a vida e apresentam grande variabilidade. Os principais sintomas e complicações na anemia falciforme são decorrentes principalmente da hemólise crônica e da vaso-oclusão (Figura 2). A hemólise crônica é a principal causa de anemia nos pacientes com anemia falciforme, favorecendo o aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritroide da medula óssea e elevação dos reticulócitos (ZAGO, 2001). Outros fatores podem contribuir para a gênese do quadro da anemia ou agravá-la como carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia. A vaso-oclusão pode ocasionar vários tipos de complicações, como crises de dor, úlceras na perna, problemas cardíacos, respiratórios, hepáticos e renais, osteonecrose, acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda entre outros (PLATT, 1991; VICHINSKY, 2000, DI NUZZO & FONSECA, 2004; ZAGO *et al.*, 2007).



**Figura 2.** Principais manifestações clínicas e complicações da anemia falciforme.

Algumas dessas complicações não reduzem a expectativa de vida dos pacientes com anemia falciforme, embora possam comprometer consideravelmente a qualidade de vida como úlceras nas pernas, retinopatia, osteonecrose, colelitíase. Outras alterações comprometem a função de órgãos vitais e estão associadas a risco de vida, como infecções graves, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Klebsiella sp.*, entre outros, que produzem meningites ou septicemias graves associadas à elevada mortalidade, o seqüestro esplênico, complicações cardiorrespiratórias que abrangem a insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome torácica aguda, a insuficiência renal e os acidentes vasculares cerebrais (ZAGO *et al.*, 2007).

No Brasil, Alves (1996) observou que 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença, que muitas vezes está interligada a fatores sócio-econômicos, diminuindo a qualidade e expectativa de vida neste grupo. Em outro estudo a percentagem de mortalidade entre crianças menores de cinco anos com

anemia falciforme é de cerca de 25% a 30%, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais (INÍGUEZ *et al.*, 2003).

A atual expectativa de vida para a população americana com anemia falciforme é de 42 anos para homem e 48 anos para mulheres. Embora muito superior aos 14,3 anos de três décadas atrás, esta ainda se encontra muito aquém da expectativa de vida para a população geral, o que evidencia a necessidade de maiores investimentos e progressos no tratamento desses pacientes (HOKAMA *et al.*, 2002).

A implantação de medidas de controle para triagem clínica, epidemiológica e sorológica dos candidatos à doação de sangue foram muito importantes para minimizar o risco de infecção pós-transfusional dos vírus, tais como, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrópico das células T- humanas (HTLV I/II), vírus da hepatite B (VHB) e, recentemente, para o vírus da hepatite C (VHC). No Brasil, apenas em 1993, foi possível a adoção de triagem sorológica para VHC, que vêm permitindo reduzir o número de casos novos com infecções associadas por este vírus entre os recebedores de sangue e hemoderivados como os pacientes com anemia falciforme.

## **2.4 O vírus da Hepatite C (VHC)**

O VHC é um vírus pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, com genoma RNA de fita simples e polaridade positiva com cerca de 9500 nucleotídeos. O RNA viral apresenta uma longa fase de leitura aberta (ORF, do inglês *open reading frame*) flanqueada por regiões não traduzidas 5' e 3' terminais. Quando traduzida, a ORF, codifica uma poliproteína com cerca de 3000 aminoácidos que é clivada por proteases virais e do hospedeiro em proteínas estruturais: core, E1 e E2, e não-estruturais: NS2 a NS5, esta última responsável pela replicação viral (THOMPSON & FINCH, 2005).

O VHC foi identificado por Choo e colaboradores (1989), como sendo o principal agente causador das hepatites não-A não-B agudas e crônicas pós-transfusionais (CHOO *et al.*, 1989). Esta doença atualmente apresenta-se com um grande problema mundial com um amplo impacto pessoal, social e econômico. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 3% da

população mundial (Figura 3), 170 milhões de pessoas estão infectadas pelo VHC (VHC), com 3 a 4 milhões de pessoas sendo contaminadas a cada ano (MAST *et al.*, 1999). Quando comparada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), o VHC é 5 vezes mais frequente (LAUER & WALKER, 2001). No Brasil são 2,4 milhões de infectados (FARCI & PURCELL, 2000), segundo o Ministério da Saúde, atualmente são gastos de 5 a 10 mil reais por mês, no tratamento de cada paciente, tornando assim a infecção pelo VHC um problema de saúde pública para o país.

O VHC é responsável por cerca de 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose hepática, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular e 30% dos transplantes hepáticos realizados em países desenvolvidos (EASL, 1999).



**Figura 3.** Estimativa da prevalência de VHC por região. (ALTER, 2007)

A infecção pelo VHC é raramente diagnosticada durante a fase aguda. Manifestações clínicas podem ocorrer, usualmente entre 7 e 8 semanas (variando entre 2 e 26 semanas) após a exposição ao VHC, porém a maioria dos indivíduos são completamente assintomáticos ou apresentam poucos sintomas. A infecção se torna crônica de 50-84% na maioria dos casos (JAECKEL, 2001), em curso benigno sem sintomas que pode exceder a 30 anos, todavia, poucos estudos prospectivos foram realizados até o presente.

A história natural da infecção pelo VHC sempre foi de difícil análise, não só pela dificuldade em se estabelecer a fase aguda da infecção, bem como, pela falta de sintomas claros no início da fase crônica. Em geral, os indivíduos infectados evoluem para um quadro de hepatite crônica e somente 15% dos indivíduos eliminam espontaneamente o vírus (EASL,1999). Por sua vez, a maioria dos casos com hepatite crônica evolui com quadro clínico estável, lesões histopatológicas variáveis e raros sintomas.

## **2.5 Transmissão do VHC**

A rota principal de transmissão do VHC acontece pela via parenteral, que pode ocorrer através de contato direto ou percutâneo com o sangue contaminado (FERREIRA & SILVEIRA, 1997; STRAUSS, 2001; THOMAS, 2001; HUARTE & CASI, 2004; CLARKE & KULASEGARAM, 2006).

Diante dos estudos realizados até o momento, os grupos considerados de maior risco para aquisição do VHC são os usuários de drogas ilícitas, receptores de sangue, hemoderivados e órgãos (hemodialisados, hemofílicos, pacientes com anemia falciforme e transplantados) (WRIGHT *et al.*, 1994; CDC, 2002), pessoas que possuem tatuagens e *piercings* (NISHIOKA SDE *et al.*, 2002), portadores de HIV, trabalhadores da área de saúde (SULOTTO *et al.*, 2002) e presidiários, devido a comportamentos e situações de risco.

A maior incidência da transmissão do VHC já foi atribuída às transfusões de sangue e hemoderivados, mas atualmente esta forma de transmissão tem se mostrado rara, devido à introdução de teste de triagem sorológico para o anticorpo anti-VHC que permite identificar casos suspeitos de infecção pelo VHC entre os candidatos a doação de sangue a partir de 1992 (BUSCH *et al.*, 2005; ALTER, 2007). No entanto, observa-se aumento da prevalência devido, em grande parte, ao diagnóstico de infecções antigas indetectáveis (LUBAN, 2003). No caso do uso de drogas intravenosas, o risco se torna possível devido ao compartilhamento de seringas e agulhas. Já os usuários de drogas inaladas como a cocaína o risco ocorre ao compartilharem o canudinho para inalação da droga (GOWDAR, 2003).



Não é incomum ocorrerem ulcerações da mucosa nasal e sangramento deixando um canal aberto para uma possível transmissão de um indivíduo para outro. Outra modalidade possível de transmissão é através da realização de tatuagens e colocação de *piercings*, quando da utilização de instrumentais e tinta contaminados, e trabalhadores da área de saúde que se acidentam com agulhas contaminadas.

Outras vias percutâneas esporádicas incluem: procedimentos médicos, odontológicos, acupuntura, tatuagem e compartilhamento de utensílios intradomiciliares. A transmissão via nosocomial tem sido descrita após procedimentos médicos, como hemodiálise e endoscopia (TIBBS, 1995; ZARSKI e LEROY, 1999), como também documentada após acidentes com agulhas contaminadas. Existem também alguns relatos de detecção da hepatite C na saliva, que poderia colaborar com um aumento na prevalência entre dentistas (LINS *et al.*, 2005). A desinfecção de equipamentos utilizados em procedimentos médicos e odontológicos, bem como em instrumentos para realização de tatuagens e acupuntura são essenciais para prevenir a transmissão aos profissionais.

Com relação às vias não percutâneas, a sexual e a vertical ou materno-infantil são consideradas de baixa prevalência, entretanto, não existem estudos conclusivos capazes de determinar a real importância destas vias (TIBBS, 1995; ZARSKI & LEROY, 1999; CLARK & KULASSEGARAM, 2006).

A transmissão sexual, considerada rara por alguns autores, é apontada por outros como a forma mais importante de transmissão não percutânea da hepatite C (STRAUSS, 2001). Alguns estudos realizados encontraram índices de contaminação por transmissão sexual que variaram entre 6 e 10%, sendo associado à promiscuidade sexual e à prática de sexo não seguro. Outros autores associam os altos níveis de anticorpos anti-VHC entre parceiros sexuais como indício da importância desta via de transmissão (TIBBS, 1995).

## **2.6 Transfusão de sangue**

A transfusão de sangue é uma alternativa terapêutica muito importante e extremamente utilizada na medicina. De acordo com a gravidade clínica da anemia falciforme, os pacientes podem entrar em regime de transfusão crônica.

Os pacientes com anemia falciforme são submetidos ao longo da sua vida a politransfusões que estão indicadas na vigência de complicações agudas da doença, ou seja, queda adicional da hemoglobina durante as crises hemolíticas (descompensação da doença) podem complicar a função cardiorrespiratória e colocar em risco a vida do indivíduo, tornando a transfusão de sangue um recurso terapêutico de grande importância (NAUFEL *et al.*, 2002). Sendo assim, este grupo de indivíduos é vulnerável a infecções parenterais.

Os vírus transmitidos pelo sangue representam a maior parcela das infecções pós-transfusionais, entre eles principalmente o VHB, VHC, HIV e HTLV I/II . Todos estes agentes são regularmente testados nos bancos de sangue do Brasil e desde 1993 a portaria N<sup>o</sup>1376 de 19 de novembro de 1993, do Ministério da Saúde, tornou obrigatória a realização destes testes na rede de hemoterápica brasileira (BRASIL, 1993).

Desde a descoberta do VHC há aproximadamente 20 anos, os testes para diagnóstico sorológico para pesquisa de anticorpos contra o VHC, baseiam-se na técnica de ELISA, e tem sido aperfeiçoado de segunda, terceira e hoje de quarta geração, técnica utilizada devido ao seu baixo custo, fácil execução e boa acurácia principalmente na triagem dos candidatos a doação de sangue em bancos de sangue. No entanto, a segurança transfusional depende da combinação de diversos fatores como o nível de educação dos candidatos à doação de sangue, os critérios de seleção dos mesmos e da sensibilidade dos testes laboratoriais utilizados (CAZARRONE *et al.*, 2004).

O VHC pode estar circulando em baixos títulos em uma parcela das pessoas infectadas (PAGE-SHAFFER, *et al.*, 2008), o que pode dificultar o diagnóstico e a triagem sorológica nos bancos de sangue. O período que decorre entre a exposição até a primeira evidencia de soroconversão com infecção aguda, determina o período chamado de pré-conversão ou janela imunológica. Para a infecção pelo VHC, o período de janela imunológica é difícil de ser estudada uma vez que a diferenciação entre infecção aguda e infecção crônica é difícil de ser estabelecida, sendo este um fator limitante para a análise (CDC, 2002).

Nos hemocentros públicos do Brasil, ainda não são utilizados testes para ácidos nucleicos (NAT), entretanto há uma discussão sobre a possibilidade e custo - benefício da implantação desta tecnologia na hemoterapia pública brasileira. Em alguns hemocentros privados já foi implantada a tecnologia de triagem molecular

para o VHC e HIV em candidatos a doação de sangue. Estudos demonstram experiência de aplicação dos testes moleculares “*in house*” na triagem desses candidatos e indicam que o método é capaz de detectar os seis genótipos virais além de possuir sensibilidade de 500UI/mL (WENDEL *et al.*, 2007).

No Brasil, em estudos realizados com doadores de sangue, a soroprevalência do VHC varia de 1% a 5% (WASLEY, 2000). Entretanto, estudos de base populacional determinaram uma prevalência de infecção pelo VHC de 1,5% da população (SILVA *et al.*, 1995; FOCCACIA *et al.*, 1998; ZARIFE *et al.*, 2006; BRASIL, 2007).

Apesar da prevalência do VHC ser considerada alta quando comparada com as demais viroses de transmissão parenteral, estas taxas podem ser ainda maiores quando consideramos os grupos sob risco, os recebedores de transfusão de sangue e hemoderivados, anterior à implantação da triagem sorológica em bancos de sangue, tais como hemofílicos e hemodialisados, pacientes com anemia falciforme e usuários de drogas (SILVA *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2010).

Em 2003, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional para a Prevenção e Controle das Hepatites Virais (PNHV), a fim de acompanhar todos os aspectos relacionados à prevenção, vigilância e assistência aos pacientes portadores de hepatites virais. Com a implantação do programa, foi constatada uma redução substancial dos casos de hepatite C transmitida através de transfusões sanguíneas e/ou administração de hemoderivados.

## **2.7 Conseqüências da transfusão de sangue para os pacientes com anemia falciforme**

Um ponto a ser destacado em relação à transfusão sanguínea entre os pacientes com anemia falciforme são os aumentos dos estoques de ferro que constituem fatores de risco adicionais para a condição de sobrecarga de ferro acentuando a expressão fenotípica dos doentes (CANÇADO, 2007). Como já citado, os pacientes com anemia falciforme tem indicação a regime transfusional, na vigência das complicações da doença, podendo levar ao acúmulo de ferro no organismo, o qual não tem mecanismos para excretar o excesso de ferro recebido sem que se faça uso de terapia quelante. (GORDEUK *et al.*, 2008). A sobrecarga de

ferro resultante de transfusões, portanto, é proporcional à quantidade de bolsas de sangue recebidas, ao longo dos anos. (LADERO, LOPEZ-ALONSO *et al.*, 2009) Por outro lado, a sobrecarga de ferro também pode ser causada pela hepatite C devido à agressão hepática e redução da capacidade do fígado em metabolizar o ferro.

O aumento do nível de ferro circulante pode levar ao acúmulo deste elemento nos tecidos (hemossiderose) e até a uma sobrecarga hepática de ferro (hemocromatose secundária). O depósito contínuo de ferro no fígado desencadeia um processo inflamatório, o desenvolvimento de fibrose e, com o tempo, a fibrose pode evoluir para cirrose e o surgimento de hepatocarcinoma. Assim, pacientes com anemia falciforme e hepatite C crônica apresentam um duplo risco para agressão hepática e sobrecarga de ferro representada pela elevação dos níveis séricos de ferritina e transferrina (CANÇADO, GUGLIELMI *et al.*, 2007).

Apesar de a biópsia hepática constituir-se no método padrão-ouro para a determinação da gravidade da doença hepática e da pesquisa da hemocromatose, este método não deve ser aplicado para triagem de pacientes por envolver um procedimento invasivo. Assim, são necessárias novas pesquisas para o reconhecimento de indicadores não-invasivos confiáveis. Os níveis das transaminases glutâmica oxaloacética e pirúvica (TGO e TGP) são usados como indicadores de lesão hepática, sendo a TGP, por ser mais específica do fígado, considerada o melhor indicador laboratorial de lesão hepática crônica em doentes falciformes (TRAINA & SAAD, 2007). A ferritina é uma proteína de armazenamento tecidual de ferro e encontra-se elevada no soro em lesões de órgãos-alvo como o fígado e outros processos inflamatórios. Nos pacientes com anemia falciforme, o nível sérico de ferritina pode estar elevado na presença de crise de falcização, inflamação ou doença crônica (BROWNELL, LOWSON *et al.*, 1986).

## **2.8 Distribuição genotípica do VHC em grupos sob risco**

A análise filogenética das sequências genômicas dos isolados em várias regiões geográficas permitiu a caracterização da diversidade do VHC definida em pelo menos, 6 genótipos principais e mais de 80 subtipos (SIMMONDS *et al.*, 1994) com peculiaridades epidemiológicas e clínicas.

Os genótipos 1, 2 e 3 do VHC são cosmopolitas, enquanto os genótipos 4 e 5 ocorrem predominantemente na África, e o genótipo 6 na Ásia. Em pesquisas realizadas em Salvador e outros grandes centros urbanos do Brasil, foi demonstrado um predomínio entre pacientes com hepatite crônica pelo VHC do genótipo 1, seguida pelo genótipo 3 com raros casos do genótipo 2 e só há relatos para o genótipo 4 em São Paulo e Salvador (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; ZARIFE *et al.*, 2006; ZARIFE *et al.*, 2006). Estes dados diferem significativamente de outras áreas do globo, tais como EUA e Europa, onde o genótipo 2 frequentemente supera o genótipo 3. Além disso, podemos destacar a quase total ausência dos genótipos africanos e asiáticos, salvo raras exceções. Surpreendentemente, estudo realizado na Itália e outro em Salvador demonstraram que a distribuição genotípica na população em geral pode variar daquela descrita em populações de conveniência. O significado desta descoberta pode indicar as vias de transmissão do VHC na comunidade ou seu efeito fundador entre usuários de drogas (ZARIFE *et al.*, 2006).

O VHC é um dos poucos microorganismos que o genótipo fornece informações relevantes para o tratamento. Atualmente o tratamento para o VHC é baseado na terapia combinada interferon (IFN) e ribavirina. Pacientes infectados pelos genótipos 1 e 4 são tratados por 1 ano com doses mais altas dos medicamentos que os pacientes infectados pelos outros genótipos, que segue um regime de apenas 6 meses.

## **2.9 Prevalência e transmissão do VHC em pacientes com anemia falciforme**

A literatura existente no Brasil fornece pouca informação sobre o comportamento da anemia falciforme acerca da característica patológica em seus diversos aspectos e principalmente em relação com as infecções associadas, como o pelo VHC.

Desde 1950 têm sido publicados estudos que envolvem a Hepatite com doenças no fígado de pacientes com anemia falciforme (OMATA *et al.*, 1986). Com a demonstração que o VHC é considerado o principal agente etiológico de pós-transfundidos (KUO *et al.*, 1989) os pacientes com anemia falciforme são considerados grupos de alto risco de infecção pelo VHC. A soroprevalência para os

pacientes com anemia falciforme variam entre 2 a 35%, que são explicados de acordo com os vários fatores de risco envolvidos com a transmissão do VHC, período da transfusão, quantidades de componentes sanguíneos transfundidos e distribuição geográfica do VHC (DEVAULT *et al.*, 1994; HASAN *et al.*, 1996; RICHARD e BILLETT, 2002; HASSAN *et al.*, 2003) .

No Brasil, apenas um estudo realizado em Pernambuco na HEMOPE destaca a prevalência de VHC em indivíduos com anemia falciforme com 14,1%, alta quando comparada com a população geral de 1,5%. (TORRES *et al.*, 2003). Na cidade de Salvador há estimativas em torno de 12,1% de indivíduos pacientes com anemia falciforme infectados pelo VHC (dados não publicados HEMOBA, 2002). Os pacientes com anemia falciforme mostraram prevalência de infecção oito vezes maior do que de doadores de sangue de Salvador e o nível de co-infecção com outros agentes de transmissão parenteral alcançou superior a 50%. São escassos os resultados confirmados de infecção por VHC através da biologia molecular para pacientes com anemia falciforme, esses testes confirmam a viremia e permite a caracterização do genoma do VHC (JEANNEL *et al.*, 1998; LEFRERE *et al.*, 2000).

## **2.10 Prevenção e tratamento**

Considerando que não se dispõem de uma vacina até o presente momento, torna-se importante o conhecimento adequado dos diferentes mecanismos de transmissão de hepatite C para os indivíduos com anemia falciforme, possibilitando o seu controle, identificação e tratamento dos infectados (ANCEL *et al.*, 2009).

Avanços no controle da infecção pelo VHC foram alcançados com a realização de testes sorológicos, anti-VHC, nos bancos de sangue, diminuindo a incidência de hepatite pós-transfusional provocada pelo vírus C. Entretanto outras rotas de transmissão têm se mostrado importante na permanência ou até mesmo no aumento do número de novos casos de hepatite C a cada ano.

Então, medidas preventivas são muito importantes, tais como o rastreio de produtos derivados de sangue por PCR para evitar a transmissão pós-transfusional, orientar os indivíduos a praticar sexo seguro, a utilizarem instrumentos descartáveis, e, sobretudo, não compartilharem utensílios que possam ter contato com sangue

como seringas, alicate de unhas e escova de dente. Entretanto, utensílios domésticos como talheres não necessitam ser separados, pois o risco de transmissão através destes materiais é muito baixo. Se possível, é aconselhável que todos realizem exames regularmente.

No caso dos indivíduos acometidos pela anemia falciforme que já inspiram cuidados adicionais com a saúde, torna-se necessário redobrar os cuidados com as vias de transmissão pelo VHC, principalmente por serem grupos susceptíveis a infecções, principalmente por serem submetidos a transfusões e hemoderivados sanguíneos, como também por outras vias de contágio pelo VHC (HASSAN *et al.*, 2003).

Para os que se encontram infectados pelo VHC, existe uma contra-indicação ao tratamento, devido a ribavirina e seus metabólitos acumular-se nos eritrócitos, levando a danos oxidativos na membrana dos glóbulos vermelhos e conseqüentemente promovendo a hemólise (ANCEL *et al.*, 2009), agravando o quadro de anemia crônica já estabelecido pela doença de base.

Entretanto, estudos recentes demonstram avanços positivos no uso do tratamento convencional com interferon peguilado (IFN) mais a ribavirina, através de relatos de série de casos de pacientes com anemia falciforme que obtiveram uma resposta virológica sustentada (RVS), quando avaliados seis meses após o tratamento. O primeiro estudo publicado a relatar sucesso no tratamento de VHC em pacientes com anemia falciforme foi o de Swaim *et al.* (2000) com dois pacientes usando interferon alfa e ribavirina. Em 2009, Ancel *et al.* (2009) publicaram seus achados com dez pacientes com infecção por VHC. Destes, cinco eram pacientes com anemia falciforme e três responderam ao tratamento com interferon peguilado mais ribavirina. Em outro estudo, Ayyub *et al.* (2009) relataram tratamento de oito pacientes, que foram tratados com interferon peguilado e ribavirina por um ano. Todos os oito pacientes tiveram uma resposta virológica precoce completa e cinco deles mantiveram uma RVS quando avaliados seis meses após o término do tratamento. Em 2010 a maior série de casos de pacientes com anemia falciforme foi relatada, com 52 pacientes; destes 37 (71,2%) dos casos mostraram RSV 6 meses após o término do tratamento (ISSA, 2010).

Há uma preocupação no tratamento para os pacientes com anemia falciforme, devido à alta positividade para o VHC, uma vez que esse grupo pode evoluir para as complicações hepáticas como hepatite crônica, cirrose, carcinoma hepatocelular.

Desta forma, torna-se extremamente relevante, estudos que visem avaliar o impacto do tratamento nesses pacientes.

Sendo assim os pacientes com anemia falciforme devem ser submetidos a testes sorológicos e moleculares para o VHC. Os pacientes com anemia falciforme com diagnóstico positivo para VHC devem ser encaminhados a infectologistas e gastroenterologistas para definição da necessidade de biopsia hepática e tratamento específico. O tratamento não deve ser contra indicado em função do quadro clínico de anemia crônica decorrente da anemia falciforme.

Desta forma, esperamos com este estudo científico prestar serviço ao realizar os exames diagnósticos e avançar nos conhecimentos sobre a prevalência, transmissão e a relação entre a anemia falciforme e VHC. Entendemos que este é apenas um primeiro passo para abordarmos o assunto e que certamente abrirá perspectivas para novos estudos.



### **3 Objetivo geral**

Determinar a prevalência de infecção pelo VHC em pacientes com anemia falciforme e sua associação com as manifestações clínicas da doença de base.

#### ***3.1 Objetivos específicos***

- Determinar a prevalência de infecção e os genótipos do VHC circulantes em pacientes com anemia falciforme.
- Avaliar a contribuição de outros fatores de risco além da transfusão para aquisição de VHC em pacientes com anemia falciforme, sobretudo entre os jovens.
- Avaliar a associação do VHC com as manifestações clínicas e os marcadores bioquímicos.

#### ***3.2 Objetivo secundário***

- Determinar a soroprevalência de outras co-infecções frequentemente associadas à transmissão pós-transfusional, tais como HIV, HTLV, sífilis, VHB e Chagas nos pacientes com anemia falciforme.

## **4 Metodologia**

### ***4.1 Desenho do estudo***

O presente estudo possui um componente exploratório, representado pelo estudo de corte–transversal que visa mensurar a prevalência do VHC em pacientes com anemia falciforme. Outro componente tipo caso-controle para análise dos fatores de risco para aquisição do VHC antes e após a implantação da triagem sorológica nos bancos de sangue (casos são os pacientes com anemia falciforme anti-VHC + e os controles são os pacientes com anemia falciforme anti-VHC -) e para análise de associação da infecção pelo VHC e as manifestações clínicas da anemia falciforme (casos são os pacientes com anemia falciforme VHC-RNA + e os controles são os pacientes com anemia falciforme VHC-RNA -).

### ***4.2 Local do estudo***

O estudo de prevalência do VHC em pacientes com anemia falciforme está sendo realizado na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), unidade de referência para o tratamento de hemoglobinopatias e coagulopatias da Secretária de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), Salvador-BA. A HEMOBA presta assistência ambulatorial multidisciplinar aos pacientes com anemia falciforme desde 1996, realizando consultas, exames laboratoriais para controle e diagnóstico, transfusão de sangue e aplicação de fatores de coagulação do sangue, além da distribuição de medicamentos de alto custo. Também são oferecidos serviços aos pacientes em outras especialidades, como odontologia, fisioterapia, hepatologia, ortopedia, atendimento de enfermagem, serviço social, atenção farmacêutica e psicologia. Este órgão encarrega-se de coordenar a política nacional de sangue no Estado e é responsável pela execução das atividades propostas pelo Programa Estadual de Anemia Falciforme da Bahia.

### 4.3 População do estudo

Os pacientes com anemia falciforme foram escolhidos como população do estudo, por apresentarem maior gravidade hematológica e clínica, comparados com os outros pacientes com outras hemoglobinopatias, sendo submetidos com frequência a transfusões sanguíneas.

Ao todo, a HEMOBA tinha no período do estudo 2.037 prontuários abertos para atendimento e acompanhamento de pacientes com anemia falciforme. Entretanto, a partir do levantamento de prontuários, somente 1.187 pacientes com anemia falciforme frequentaram a HEMOBA e eram elegíveis para participar. Deste total, foram entrevistados 585 (49,3%) pacientes que foram atendidos no período de janeiro de 2009 a setembro de 2010. A fim de verificar a validade da nossa amostra, dados demográficos gerais foram comparados entre os pacientes selecionados (entrevistados) e pacientes não selecionados para o estudo. Os dados referentes aos pacientes não selecionados foram obtidos através de uma revisão anônima de uma amostra aleatória de 278 prontuários (Quadro 1).

Quadro 1. Características dos pacientes com anemia falciforme selecionados (entrevistados) e não selecionados para o estudo.

Características	Pacientes selecionados		Pacientes não selecionados		Valor de p
	n	Freq (%)	n	Freq (%)	
Faixa etária (antes e após triagem sorológica)					ns
≤ 17	278	47,5	123	44,2	
>17	307	52,5	155	55,8	
Sexo					ns
Masculino	294	50,3	140	50,4	
Feminino	291	49,7	138	49,6	

A partir da análise dos dados acima, admitimos que a amostra foi aleatória em relação aos pacientes com anemia falciforme atendidos na HEMOBA, pois não apresentou diferenças significativas entre os pacientes selecionados (entrevistados) e os pacientes não selecionados. Além disso, devemos destacar que esta é a maior casuística para um estudo envolvendo VHC e anemia falciforme já realizado no Brasil e, possivelmente, no mundo.

Os pacientes foram elegíveis de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

#### **Inclusão**

- Ter diagnóstico para anemia falciforme;
- Ambos os sexos;
- Todas as idades;
- Concordar em participar do estudo e manifestar seu consentimento mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Apêndice I) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos da FIOCRUZ-BA (CEP-FIOCRUZ-BA).
- Caso o paciente seja menor de 18 anos, o consentimento deverá ser assinado pelos pais ou responsáveis legais. Caso o participante seja iletrado, o consentimento será obtido através da impressão digital;
- Responder ao questionário clínico- epidemiológico individual (Apêndice II);

#### **• Exclusão**

- Foram excluídos sem qualquer ônus para o seu acompanhamento ambulatorial na HEMOBA, os indivíduos que, por vontade própria decidirem afastar-se do estudo;

#### **• Não-inclusão**

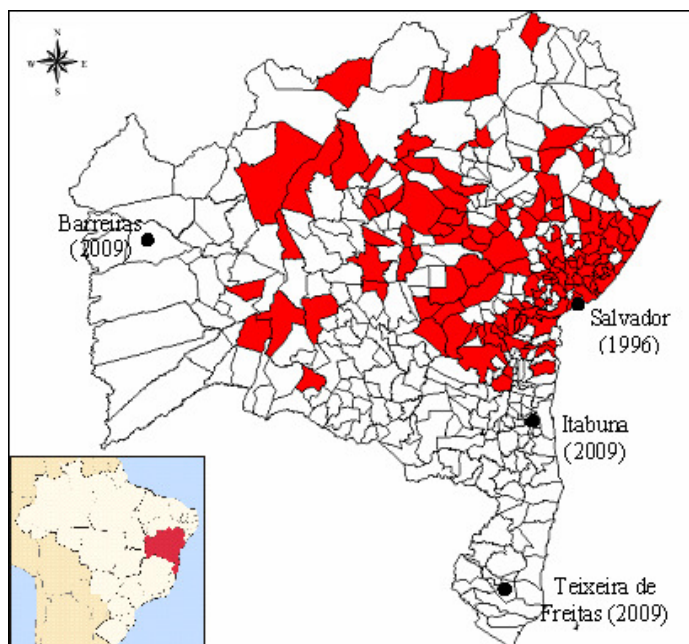
- O paciente encontre-se em um estado de inconsciência total ou parcial que não permita preencher manifestar seu consentimento ou responder adequadamente o questionário clínico-epidemiológico individual ou ainda que não possa colher a amostra de sangue requerida para a realização dos exames propostos.

Recentemente, a HEMOBA juntamente com unidades de referência em Camaçari e Lauro de Freitas têm atendido os pacientes com anemia falciforme da RMS. As regiões do interior do estado, contam com unidades de referência macrorregionais nas regiões Oeste, Sul e Extremo Sul, onde os pacientes com anemia falciforme residentes nestas regiões têm preferencialmente sido atendidos em municípios como, Barreiras, Itabuna, Valença, Jequié e Teixeira de Freitas. Outros municípios, tais como, Cruz das Almas, Santo Antônio de Jesus, Ilhéus, Porto Seguro e Eunápolis estão em processo de implantação de suas unidades

(informação pessoal, Coordenação do Programa de Equidade em Saúde, Programa Estadual de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme e Hemoglobinopatias e implantação de unidades de referência macrorregionais, SESAB).

Durante o estudo houve um esforço para maior captação dos pacientes com anemia falciforme através de plantões diários e agenda aberta, além de busca ativa e convite por telefone. Em parte, este esforço não surtiu o efeito desejado pela falta de registro telefônico atualizado e a indisponibilidade de salas para a realização das entrevistas.

O gráfico 1 demonstra a distribuição geográfica dos pacientes com anemia falciforme por município de residência no estado da Bahia, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010. Apesar da HEMOBA atender pacientes com anemia falciforme das diversas regiões do estado da Bahia, nota-se recentemente a quase ausência de casos das regiões Oeste, Sul e Extremo Sul devido à implantação de unidades de referência em municípios, tais como, Barreiras, Itabuna e Teixeira de Freitas, respectivamente.



**Gráfico 1.** Distribuição geográfica dos pacientes com anemia falciforme por município de residência no estado da Bahia, HEMOBA, entre janeiro de 2009 a setembro de 2010. Municípios e ano de início do atendimento de referência às pessoas com doença falciforme e hemoglobinopatias.

#### **4.4 Coleta de dados e entrevista**

Todos os participantes do estudo responderam a um questionário clínico-epidemiológico individual sobre a anemia falciforme e fatores de risco para aquisição do VHC (Apêndice II) na HEMOBA, após serem informados e convidados através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Além disso, foi explicada a necessidade de realizar a revisão de prontuários dos pacientes para levantamento de informações adicionais, tais como, resultados de exames sorológicos sobre infecção pelo HIV, Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C, HTLV, Sífilis e Doenças de Chagas e o histórico clínico.

Os dados da entrevista e laboratoriais foram cadastrados em um banco de dados Epi Info 3.4, situado em um computador dedicado ao projeto e protegido por senha.

#### **4.5 Garantia da qualidade dos dados**

O entrevistador participou da construção do questionário clínico-epidemiológico, e fez um treinamento piloto para realizar as entrevistas e aplicar os questionários na HEMOBA. Todos os questionários foram codificados pelo o entrevistador. Os dados da entrevista e laboratoriais foram cadastrados em um banco de dados Epi Info 3.4 (CDC, Atlanta, GE, EUA) situado em um computador dedicado ao projeto e protegido por senha. Os questionários foram duplamente digitados por digitadores independentes e comparados. Se discrepâncias foram identificadas entre o questionário e o banco de dados foram confrontados pelo investigador responsável pela validação dos dados, cada informação foi revista e o banco de dados foi corrigido. Para garantir a qualidade dos dados laboratoriais e dos testes sorológicos que foram obtidos através de revisão de prontuário, selecionamos os quatro resultados mais recentes, no período de dois anos até a data da revisão do prontuário.

#### **4.6 Coleta de amostras e exames**

Os pacientes com anemia falciforme que apresentaram anti-VHC positivo, foi colhida uma amostra de sangue para a realização dos exames confirmatórios de biologia molecular. A coleta foi feita em tubo a vácuo não aditivado de 10 mL através de punção venosa por profissionais de saúde capacitados. As amostras foram processadas dentro de 2h após a coleta para separação do soro. O soro foi aliquoteado e congelado em freezer -70°C até o uso para prevenir a degradação do RNA viral.

#### **4.7 Diagnóstico sorológico**

O diagnóstico sorológico de triagem para o anti-VHC foi realizado pela HEMOBA. Os exames sorológicos são realizados anualmente pela HEMOBA através do método automatizada de ELISA de 4. geração (AxSYM, Abbott).

#### **4.8 Diagnóstico molecular e genotipagem**

O RNA do VHC (VHC-RNA) foi pesquisado rotineiramente nas amostras soropositivos para o anti-VHC pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Estado (LACEN) através de técnicas de biologia molecular para a detecção e genotipagem. Para o VHC-RNA foi empregada a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) com transcrição reversa, por meio do teste *Amplicor® Hepatitis C Virus – HVC – Test*, version 2.0 (Roche, Branchburg, NJ, United States of America).

A genotipagem do VHC foi realizada por meio do método *line probe assay* (LIPA), reverso, por tratar-se de um vírus RNA, utilizando o Kit comercial *VERSANT™HCV Genotype Assay* (Bayer, Tarrytown, NY, United States of America).

Amostras de soro confirmadamente positivas para o VHC-RNA foram armazenadas em freezer -70°C para melhor preservação. Estes materiais biológicos foram preservados permanentemente, para servir como amostras de referência

temporais e geográficas em estudos de vigilância molecular do VHC realizadas na FIOCRUZ-BA.

#### **4.9 Análise dos resultados de exames bioquímicos**

Os resultados de exames bioquímicos foram obtidos através da revisão dos prontuários sendo considerados os últimos quatro exames dentro do período de dois anos até a data da revisão, quando disponíveis. Entre os dados pesquisados incluímos exames bioquímicos de perfil hepático para teste de lesão hepática (transaminase glutâmico oxalacética-TGO, transaminase glutâmico pirúvica-TGP, desidrogenase láctica-DHL), teste de avaliação biliar (fosfatase alcalina-FA, gama-glutamilttransferase-GGT, bilirrubinas direta-BD e indireta-BI), teste de avaliação da função de síntese (tempo de atividade de protrombina-TP, albumina-ALB), cinética do ferro (sobrecarga de ferro, através da ferritina-FER e ferro-FE), entre outros disponíveis (reticulócitos-RETI). Para os pacientes com anemia falciforme que apresentaram múltiplas dosagens (série), os resultados foram expressos pela média das dosagens individuais e também foram classificados em persistentemente normal, flutuante ou persistentemente alterado conforme os valores de referência (Tabela 6). A HEMOBA terceiriza todos os exames de rotina e todos os resultados foram realizados na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia que assegura que uma mesma metodologia foi utilizada e que os resultados são comparáveis.

#### **4.10 Aspectos éticos**

Este estudo foi realizado e submetido de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo obtido parecer favorável do comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM), aprovado sob o número 285/2009; como projeto intitulado “Prevalência de infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC) em portadores de Anemia Falciforme e associação entre a Hepatite Viral e gravidade da doença Hemolítica”.



#### **4.11 Análise dos dados**

Para análise estatística foi utilizado o programa Epi Info 3.4 (CDC, Atlanta, GE, EUA). O tamanho da população para a determinação da soroprevalência do anti-VHC nos pacientes com anemia falciforme, com intervalo de confiança 95% (IC 95%), foi estimada em 248 indivíduos através do programa Statcalc do Epi Info 3.4. Os eventos de interesse foram descritos através de frequências e de medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão). O IC 95% das estatísticas foi estimado utilizando-se o algoritmo Mid-p disponível na web site [http://www.dimensionresearch.com/resources/calculators/conf\\_prop.html](http://www.dimensionresearch.com/resources/calculators/conf_prop.html). Para a comparação de variáveis contínuas foi utilizado o teste não paramétricos de Kruskal-Wallis e para as variáveis categóricas o teste Chi-quadrado (corrigido por Yates) ou teste exato de Fisher quando recomendado. O *odds ratio* (OR) foi calculado utilizando-se o método dos produtos cruzados. Em todos os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5 % ( $p < 0,05$ ).

## 5 Resultados

### 5.1 Características gerais

Foram entrevistados 585 pacientes com anemia falciforme, acompanhados na HEMOBA entre janeiro de 2009 e setembro de 2010. Os participantes no geral tiveram uma idade média de 21,1 anos e desvio padrão de 13,1 anos, variando entre 1 e 65 anos. Houve um predomínio de indivíduos menores de 20 anos, sendo que 153 (26,2%) participantes pertenciam à faixa etária de 0 a 10 anos, 169 (28,9%) de 11 a 20 anos; 126 (21,5%) de 21 a 30 anos, 78 (13,3 %) de 31 a 40 anos e 59 (10,1%) de acima de 40 anos. Em relação à faixa etária antes e depois da implantação da triagem sorológica nos bancos de sangue que ocorreu no Brasil em 1993, os 278 (47,5%) participantes tinham idade igual ou inferior a 17 anos e 307 (52,5%) tinham idade acima de 17 anos. Em relação ao sexo, a frequência global do sexo masculino foi de 50,3% e do sexo feminino foi de 49,7%. Entretanto, há a peculiaridade de haver um predomínio de jovens do sexo masculino e pessoas adultas do sexo feminino. Os dados referentes à cor foram obtidos conforme o padrão utilizado nos censos do IBGE para etnicidade autodeclarada, sendo que 28 (4,8%) autodenominaram-se brancos, 316 (54,0%) pardos, 236 (40,3%) pretos, 4 (0,7%) amarelo-indígenas e 1 (0,2%) não soube informar. Portanto, a população afro-descendente, que são os pardos e pretos, corresponde a 94,5% dos pacientes com anemia falciforme. Em relação ao estado civil, 505 (86,3%) declararam-se solteiros, 74 (12,6%) casados ou com união estável, 1 (0,2%) separados, 3 (0,5%) divorciados e 2 (0,3%) viúvos. Entre os participantes, 153 (26,5%) tinham idade inferior a 10 anos correspondendo à população economicamente em idade não-ativa e 432 (73,8%) tinham 10 anos ou mais de idade, ou seja, correspondendo à chamada população em idade ativa. Deste total, 19,4% (84/432) eram economicamente ativos (empregados e autônomos) e 80,6% (348/432) não economicamente ativos (180 estudantes, 41 aposentados e 127 sem ocupação). A renda familiar mensal em SMs (Salário Mínimo vigente 2009=R\$465,00; 2010=R\$510,00) foi predominantemente igual ou inferior 1 SM (63,1%) e a renda *per capita* média foi de 0,4 SM e desvio padrão de 0,3 SM. Quanto ao grau de escolaridade, 44 (7,5%) se declararam analfabetos, 337 (57,6%) tinham o ensino

fundamental incompleto, 91 (15,6%) ensino fundamental completo, 109 (18,6%) ensino médio completo e 4 (0,7%) ensino superior completo. Houve um predomínio de pacientes com anemia falciforme naturais de outras localidades (61,5%), entretanto, atualmente, 55,7% são residentes na Região Metropolitana de Salvador (RMS) e 258 (44,3%) residem no interior (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características sóciodemográficas dos pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.

Características	n	Freq. (%)
Idade (anos)		
Média ± DP	585	21,1 ± 13,1
Mediana		18
Min. – Max.		1-65
Faixa etária (antes e após triagem sorológica)		
≤ 17	278	47,5
>17	307	52,5
Sexo		
Masculino	294	50,3
Feminino	291	49,7
Raça/Cor		
Branco	28	4,8
Pardo	316	54,0
Preto	236	40,3
Amarelo/Indígena	4	0,7
Ignorado	1	0,2
Estado civil		
Solteiro	505	86,3
Casado	74	12,6
Separado	1	0,2
Divorciado	3	0,5
Viúvo	2	0,3
Renda familiar (SM)		
0-1	369	63,1
2	146	25,0
3	48	8,2
>4	22	3,7
Renda <i>per capita</i> (SM)		
Média ± DP	540	0,4 ± 0,3
Escolaridade		
Não alfabetizada	44	7,5
EF incompleto	337	57,6
EF completo	91	15,6
EM completo	109	18,6
ES completo	4	0,7
Naturalidade		
Salvador	225	38,5
Outra localidade	359	61,5
Residência		
RMS	325	55,7
Interior	258	44,3

SM = salário mínimo vigente (2009=R\$465,00; 2010=R\$510,00). DP = desvio padrão.

A tabela 2 apresenta as frequências das principais complicações e sintomas da anemia falciforme. As crises de dor são as complicações mais frequentes nestes indivíduos e foi relatado por 526 (90,1%) dos pacientes com anemia falciforme em algum momento da vida, sendo que a média de idade da primeira crise foi de 3,9 anos com desvio padrão de 5,4 anos. Esta distribuição é bem desviada para a esquerda com mediana de 1 ano, podendo variar entre 1 a 40 anos de idade. Crises de dor nos últimos 12 meses foram relatadas por 432 (83,1%) dos pacientes com anemia falciforme, sendo que 249 (58,5%) necessitaram de internação e 236 (55,4%) de atendimento médico de emergência. As complicações vasos-oclusivas que apresentaram maiores frequências foram dactilite (síndrome mão-e-pé) que ocorreu em 100 (17,1%) pacientes com anemia falciforme, sequestro esplênico em 99 (17%), dos quais 37 (37,4%) necessitaram submeter-se a esplenectomia. Priapismo, evento que ocorre exclusivamente nos indivíduos do sexo masculino, ocorreu em 36 (12,4%) dos pacientes com anemia falciforme e úlcera crônica na perna em 100 (17,1%). Entre as complicações hepáticas foi encontrada colelitíase em 207 (36,3%), sendo que 116 (54%) dos pacientes com anemia falciforme já haviam sido submetidos à colecistectomia. Hepatomegalia foi encontrada em 140 (24,4%) dos pacientes com anemia falciforme.

Do total de participantes, 99,1% (580/585) tinham pelo menos um teste para infecção de transmissão parenteral realizados rotineiramente pela HEMOBA. A soropositividade para AgHbS foi de 0,2%, anti-Hbc total 5,9%, anti-HTLV I/II 2,6%, anti-Chagas 1,4% e VDRL 1 1,4%. Nenhum paciente com anemia falciforme apresentou sorologia positiva para o anti-HIV. Trinta e sete apresentaram soropositividade para anti-VHC, que representa uma soroprevalência global de 6,4% (IC95% 4,7 – 10,6%). Entre as infecções pesquisadas, a maior frequência de co-infecção foi entre VHC e HTLV I/II (53,3%). O VHC-RNA foi realizado em 35 pacientes com anemia falciforme, sendo detectável em 60% dos casos suspeitos (21/35) que evidencia uma prevalência de infecção de 3,6% (21/578) (IC95% 1,7 – 6,0%). Dois pacientes não coletaram a amostra para a realização deste exame. O genótipo 1 do VHC foi o mais frequentemente encontrado, estando presente em 76,2% (16/21) dos pacientes com anemia falciforme infectados, seguido do genótipo 3, em 23,8% (5/21) (Tabela 3). Dos 21 pacientes que apresentaram VHC-RNA detectável, 3 foram tratados com esquemas de tratamento diferentes, IFN-alfa, IFN-alfa+ribavirina, IFN-peguilado+ribavirina, respectivamente, e apresentaram resposta

virológica sustentada ao final do tratamento. Os demais não tinham indicação para o tratamento antiviral de acordo com a avaliação do perfil da função hepática.

**Tabela 2.** Características da doença nos pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.

Características	Total† (N = 585)	Freq. n (%)
<b>Complicações hemolíticas</b>		
Crise de dor	584	526 (90,1)
Idade da primeira crise (anos)		
Média ± DP	515	3,5 ± 5,6
Mediana		1
Min. – Max.		0 - 40
Crise nos últimos 12 meses	521	433 (83,1)
Número de crises, Média ± DP		5,6 ± 18,1
Mediana		3
Min. – Max.		1 - 365
Atendimento médico hospitalar		
Internação	426	249 (58,5)
Emergência	426	236 (55,4)
<b>Complicações vaso-oclusivas</b>		
Dactilite*	585	100 (17,1)
Úlcera crônica na perna	585	100 (17,1)
Seqüestro esplênico	582	99 (17,0)
Esplenectomia	99	37 (37,4)
Priapismo	291	36 (12,4)
Cardiopatia	585	58 (9,9)
AVC	585	44 (7,5)
STA	585	41 (7,0)
Osteonecrose	580	37 (6,4)
Retinopatia	585	26 (4,4)
<b>Complicações hepatológicas</b>		
Colelitíase	570	207 (36,3)
Colecistectomia	216	116 (54,0)
Hepatomegalia	573	140 (24,4)

† Total varia conforme a disponibilidade dos dados. DP = desvio padrão.

AVC = acidente vascular cerebral. STA = síndrome torácica aguda.

\* Dactilite = síndrome mão-e-pé.

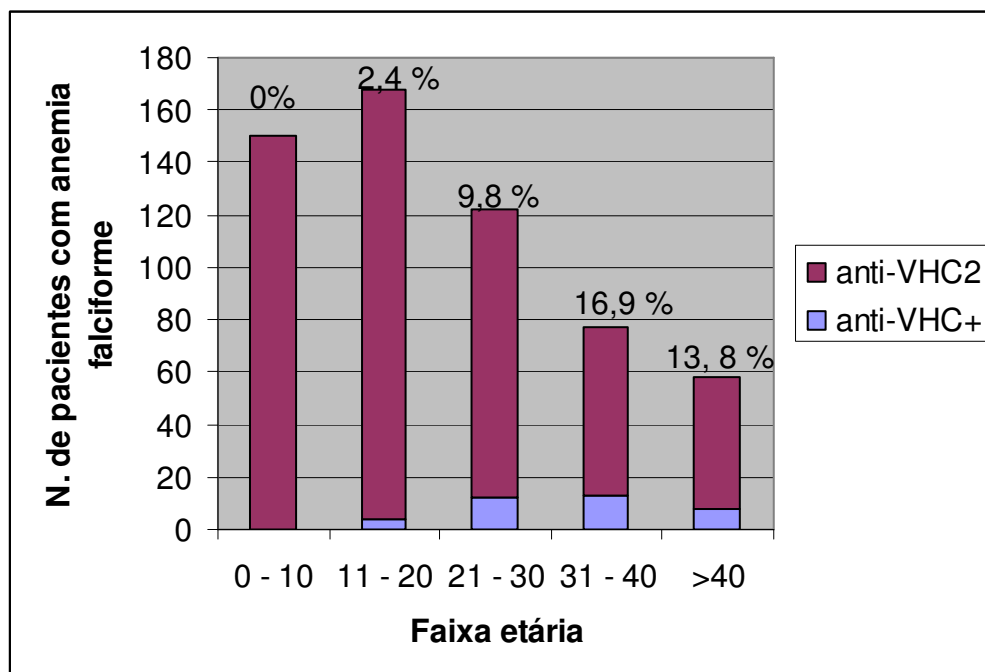
**Tabela 3.** Soropositividade de infecções de transmissão parenteral em pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.

Marcadores sorológicos	Total† N	Positividade n (%)
AgHbs	580	1 (0,2)
anti-Hbc Total	574	34 (5,9)
anti-HTLV I/II	576	15 (2,6)
anti-Chagas	575	8 (1,4)
VDRL	576	1 (0,2)
anti-HIV	571	0 (0,0)
anti-VHC	578	37 (6,4)
VHC-RNA	571	21 (3,3)
Genótipos	21	
1		16 (76,2)
3		5 (23,8)

† Total varia conforme a disponibilidade dos dados.

## ***5.2 Risco de transmissão do VHC entre pacientes com anemia falciforme***

A soropositividade para o anti-VHC entre os pacientes com anemia falciforme foi associada com idade superior a 17 anos (10,9%), sendo que a média de idade dos pacientes com anemia falciforme anti-VHC positivos foi 33,1 anos e desvio padrão 12,4 anos, variando entre 11 e 65 anos. Entretanto, quatro (1,5%) indivíduos com idade entre 11 e 17 anos foram soropositivos demonstrando que ainda existe um risco residual de transmissão do VHC neste grupo (Tabela 4). Nenhum destes casos apresentou outro fator de risco além da transfusão sangüínea. Não foram encontrados casos soropositivos na faixa etária entre 0 e 10 anos (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Distribuição dos pacientes com anemia falciforme e soropositividade para o anti-VHC por faixa etária, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.

Além da idade, a soropositividade para o anti-VHC foi associação significativa com residência na RMS (8,8%), histórico de hemotransfusão (7,7%), sobretudo entre os pacientes com anemia falciforme que receberam a primeira transfusão anterior a 1993 (20,4%) e aqueles que receberam mais de 10 bolsas de sangue (14,0%), utilização de seringa não descartável (18%) e intervenção cirúrgica (9,4%), as cirurgias mais frequentes nos pacientes com anemia falciforme são esplenectomia, colecistectomia, adenoidectomia, amidalectomia, entre outras (Tabela 4). Não foi encontrada associação com sexo, uso de drogas ilícitas, histórico de hepatite C na família e compartilhamento de utensílios domésticos, sexo não seguro, sexo com parceiros do mesmo sexo e portadores de HIV, acupuntura, tatuagem e “piercing”.

**Tabela 4.** Fatores de risco para infecção pelo VHC nos pacientes com anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010

Características	Positividade Anti-VHC			
	Total †	n (%)	OR (IC 95%)	P
Total	578	37 (6,4)		
Faixa etária				
> 17	304	33 (10,9)	8,2 (2,8-23,5)	<10 <sup>-5</sup>
≤17	274	4 (1,5)	1	
Sexo				
Masculino	291	18 (6,2)	0,9 (0,5-1,8)	NS
Feminino	287	19 (6,6)	1	
Residência				
RMS	319	28 (8,8)	2,7 (1,2-5,7)	<0,05
Interior	257	9 (3,5)	1	
Histórico de hemotransusão				
Sim	480	37 (7,7)	ND	<10 <sup>-3</sup>
Não	97	0 (0,0)	-	
1ª Transusão				
Antes de 1993	152	31 (20,4)	13,8 (5,6-33,9)	<10 <sup>-10</sup>
Depois de 1993	329	6 (1,8)	1	
N. transfusões				
≥ 10	200	28 (14,0)	5,3 (2,4-12,4)	
<10	280	8 (2,9)	1	<10 <sup>-5</sup>
Uso seringa de vidro				
Sim	50	9 (18,0)	3,9 (1,7-8,9)	<0,01
Não	528	28 (5,3)	1	
Tratamento cirúrgico				
Sim	256	24 (9,4)	2,5 (1,2-4,9)	0,01
Não	322	13 (4,0)	1	

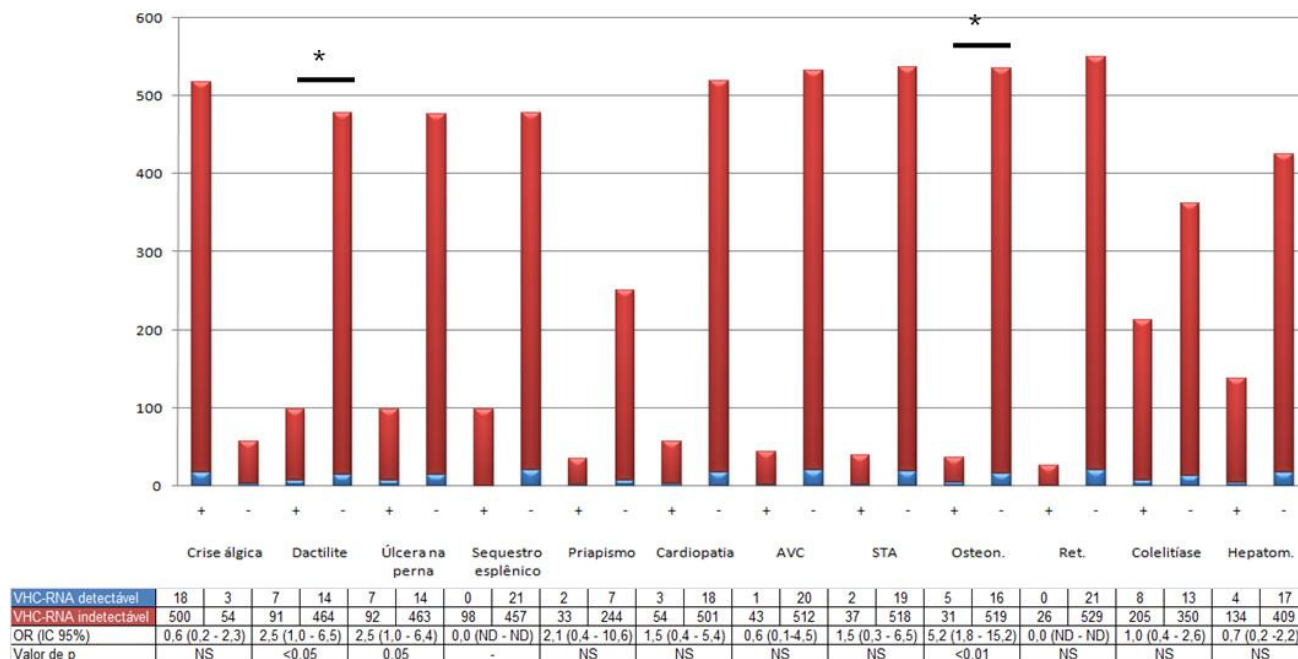
† Total varia conforme a disponibilidade dos dados. Sete pacientes com anemia falciforme coletaram amostra para realização do anti-VHC, mas não receberam o resultado até a data da última revisão.

DP = desvio padrão. NS = não significante. ND = não definido.

### **5.3 Associação entre a infecção pelo VHC e as manifestações clínicas da anemia falciforme**

As variáveis selecionadas para avaliar a associação da infecção pelo o VHC e a anemia falciforme foram crises de dor e as complicações hemolíticas e vaso-oclusivas, dentre estas a que apresentaram associação estatisticamente significativa foram dactilite e osteonecrose (Gráfico 3).





**Gráfico 3.** Associação entre a infecção pelo VHC e os principais sintomas e complicações da anemia falciforme, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.

Os pacientes com anemia falciforme devido às manifestações clínicas da anemia falciforme já apresentam alguns marcadores bioquímicos alterados acima do valor de referência, a tabela 5 demonstra que as médias gerais de TGO, DHL, FA, BD, BI, FER e RETI estiveram acima desses respectivos valores. Particularmente, mais da metade dos pacientes com anemia falciforme tinham níveis de TGO, DHL e FER alterados. O mesmo não foi observado com a média geral de TGP.

Os pacientes com anemia falciforme com VHC-RNA + e VHC-RNA-, a média de TGO estava elevada, porém não apresentou significância estatística. Contudo, entre 58,8% dos VHC-RNA+, a média de TGP também estava elevada, entretanto apresentou associação estatística. Comparando as médias gerais de DHL, GGT, BD, BI, ALB, FER e FE não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com anemia falciforme casos e controles (Tabela 5). O mesmo não foi observado em relação à média de RETI. Não foi encontrada nesta casuística, associação entre positividade para o VHC e a sobrecarga de ferro determinada pelos níveis de FER e FE.

**Tabela 5.** Características gerais dos exames bioquímicos em pacientes com anemia falciforme e associação com infecção pelo VHC, HEMOBA, entre janeiro de 2009 e setembro de 2010.

Exame bioquímico	VR	Total † N=565	VHC-RNA detectável (N=21)	VHC-RNA- indetectável (N=544)	Valor de p	
<b>Testes de lesão hepática</b>						
TGO*, média ± DP	≤ 40 U/L	505	47,5 ± 22,4	59,3 ± 37,3	47,2 ± 21,7	NS
Normal			227 (45,0)	9 (52,9)	218 (44,5)	NS
Alterada			278 (55,0)	8 (47,1)	272 (55,5)	
TGO Série	≤ 40 U/L	340				NS
Pers. Normal			71 (20,9)	2 (14,3)	69 (21,0)	
Flutuante			154 (45,3)	7 (50,0)	147 (44,8)	
Pers. Alterada			115 (33,8)	5 (35,7)	112 (34,1)	
TGP*, média ± DP	≤ 56 U/L	503	29,7 ± 22,4	45,9 ± 17,4	29,2 ± 22,4	<10 <sup>-4</sup>
Normal			428 (85,1)	7 (41,2)	421 (86,3)	<10 <sup>-4</sup>
Alterada			75 (14,9)	10 (58,8)	67 (13,7)	
TGP Série	≤ 56 U/L	339				<10 <sup>-4</sup>
Pers. Normal			276 (81,4)	5 (35,7)	272 (83,2)	
Flutuante			60 (17,7)	8 (57,1)	53 (16,2)	
Pers. alterada			3 (0,9)	1 (7,2)	2 (0,6)	
DHL*, média ± DP	≤ 480 U/L	237	874,2 ± 452,5	1212,7 ±908,1	862,3 ± 427,1	NS
Normal			3 (1,3)	0 (0,0)	3 (1,3)	NS
Alterada			234 (98,7)	8 (100,0)	226 (98,7)	
DHL Série	≤ 480 U/L	119				NS
Pers. Normal			9 (7,6)	0 (0,0)	9 (8,0)	
Flutuante			44 (37,0)	2 (28,6)	42 (37,5)	
Pers. alterada			66 (55,5)	5 (71,4)	61 (54,5)	
<b>Teste de avaliação biliar</b>						
FA*, média ± DP	56 – 136 U/L	176	158,2 ± 141,0	125,8± 64,0	161,1± 144,8	NS
GGT*, média ± DP	5 – 85 U/L	234	66,2 ± 80,3	54,8± 57,4	67,3± 81,6	NS
BD*, média ± DP	≤ 0,3 mg/dL	470	0,8 ± 0,8	0,8± 0,4	0,8± 0,8	NS
BI*, média ± DP	≤ 0,7 mg/DI	470	2,4 ± 2,2	2,6± 1,3	2,5± 2,2	NS
<b>Teste de avaliação de função de síntese</b>						
TP*, média ± DP	70 – 100 %	146	79,9 ± 12,5	87,0± 14,7	79,3± 12,2	0,06
ALB*, média ± DP	3,5 – 5,2 g/dL	198	4,3 ± 0,9	4,0± 0,5	4,3± 0,9	NS
<b>Cinética do Ferro</b>						
FER*, média ± DP		434	424,9 ± 535,6	425,0± 602,7	424,9± 534,0	NS
Normal	≤ 300 em homens; 200 em mulheres;	434	210 (48,4)	9 (64,3)	201 (47,9)	NS
Alterada	Até 1000		178 (41,0)	2 (14,3)	176 (41,9)	
Muito alterado	> 1000		46(10,6)	3 (21,4)	43 (10,2)	
FE*, média ± DP	35,0 - 150,0 ug/dL	118	97,5 ± 50,4	129,6± 42,4	96,1 ± 50,4	NS
<b>Outros</b>						
RETI*, média ± DP	0,5 – 1,5 %	406	7,0 ± 4,0	5,6± 2,1	7,0± 4,0	NS

\* Se o paciente possui uma série de dados, tomamos a média dos exames.

† Total varia conforme a disponibilidade dos dados. Onze prontuários não foram localizados entre os pacientes com anemia falciforme entrevistados. Sete pacientes com anemia falciforme coletaram amostra para realização do anti-VHC, mas não receberam o resultado até a data da última revisão, e dois não possuíam resultado de VHC-RNA.

## 6 Discussão

A anemia falciforme é a mais conhecida dentre as hemoglobinopatias, apresentando eventos fisiopatológicos determinantes na origem da maioria dos sinais e sintomas que caracterizam a gravidade da doença. Os pacientes com anemia falciforme apresentam um fator limitante que é a gravidade da doença de base, entre outras variáveis que são fundamentais na determinação do estado de saúde doença, não se pode deixar de mencionar as condições socioeconômicas e o grau de escolaridade que ainda são baixos. No estudo realizado por Paiva-Silva *et al* (1993) e referenciado em diversos trabalhos, já chamavam a atenção para o baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade, onde 85% dos 80 dos pacientes com anemia falciforme entrevistados referiram renda *per capita* inferior a um salário mínimo e meio e 84% tinham apenas o primeiro grau completo. No presente estudo, 63,1 % relataram sobreviver com até um salário mínimo e uma renda *per capita* de meio salário mínimo. Em relação ao grau de escolaridade a grande maioria não tem o ensino fundamental completo, todavia não podemos deixar de destacar a influência dos menores de 20 anos que correspondem a mais da metade dos entrevistados, entretanto menos de 1% dos entrevistados relataram ter concluído o ensino superior. Aproximadamente 19% dos entrevistados relataram estar economicamente ativos no mercado de trabalho, isto reflete a gravidade da doença, devido as frequentes crises álgicas, internações hospitalares e consultas médicas que interferem na vida profissional, escolar e emocional dos pacientes com anemia falciforme, tanto do presente estudo como de outros relatados na literatura (PAIVA-SILVA *et al.*, 1993, NAOUM *et al.*, 2000).

Os estudos epidemiológicos das hemoglobinas humanas variantes são de extrema importância para a saúde pública, destacando a contribuição da colonização na introdução do gene HbS na população brasileira, que se deu através da imigração de um grande contingente de povos oriundos de regiões onde essas alterações hematológicas apresentavam prevalências significativas, a despeito da África . A anemia falciforme é uma doença que apresenta uma maior frequência na população afro-descendente, devido à imigração forçada dos escravos africanos, e a região nordeste apresenta a maior população afro-descendente do país (NAGEL, 1996; NAOUM, 2000; BRASIL, 2008). A Bahia destaca-se entre os demais estados,

isto explica a frequência de 94,5% dos pacientes com anemia falciforme no presente estudo que se auto-referenciaram pertencentes à população afro-descendente.

O atendimento médico para esses pacientes historicamente no Brasil é destinado aos Hemocentros, que dispõem de serviço de hematologia e hemoterapia. Entretanto, a Organização Mundial de Saúde preconizou em 2006 que o atendimento dos pacientes com anemia falciforme fosse feito em unidades básicas de saúde, englobadas em programas que promovam educação sanitária, detecção do risco genético bem como aconselhamento e imunizações (WHO,2006). Nos últimos anos, o Brasil tem implementado uma política de saúde de descentralização do atendimento dos pacientes com anemia falciforme nos hemocentros, permitindo o atendimento em postos de saúde e ambulatórios de referência nos municípios próximos da residência dos pacientes com anemia falciforme. Considerando que a amostra foi proveniente de um serviço ambulatorial é possível que tenhamos um viés para casos menos graves. Mesmo assim, os pacientes com anemia falciforme atendidos apresentaram na sua grande maioria complicações das manifestações da doença. No presente estudo 90,1% referiram crises de dor em algum momento da vida, e 83,1% crises de dor nos últimos 12 meses, destes aproximadamente 60% relataram internamento prévio devido às complicações da doença. Devido à gravidade da doença de base torna-se imperativo que os pacientes com anemia falciforme retornem regularmente a HEMOBA.

A anemia falciforme está bem caracterizada como problema de saúde pública com grande impacto epidemiológico. Apesar de ser uma doença hereditária de maior prevalência no Brasil, pouco se conhece sobre as complicações hepáticas na doença falciforme e alguns trabalhos são baseados em série de autópsias (PAIVA-SILVA *et al.*, 1993, HASSAN *et al*, 2003 e TRAINA & SAAD, 2007). Desde 1950 diversos trabalhos foram publicados relacionando a hepatite como uma das possíveis causas de doença hepática em indivíduos com anemia falciforme (OMATA *et al.*, 1986). O VHC é considerado o principal agente etiológico pós-transfusional. Os pacientes com anemia falciforme apresentam uma alta prevalência de positividade para o VHC antes da implantação da triagem sorológica nos bancos de sangue.

Segundo a OMS, a prevalência de hepatite C na população geral, esta estimada em 170 milhões de pessoas que correspondem a 3% da população

mundial, entretanto nos pacientes com anemia falciforme submetidos a múltiplas transfusões a prevalência pode variar de 2 a 35% dependendo da distribuição geográfica do vírus e a seqüência temporal (MEMON e MEMON, 2002, Hassan *et al.*, 2003, PAWLOTSKY, 2006).

Medidas preventivas para o controle de infecção são extremamente importantes para diminuir o risco da exposição ao VHC. Nos pacientes com anemia falciforme, o principal fator de risco foi a transfusão sanguínea, que tornou necessário o uso de testes sorológicos com alta sensibilidade e a introdução de testes moleculares para detecção de VHC-RNA, com conseqüente diminuição do período da janela imunológica. Poucos trabalhos foram realizados nesse grupo, os que foram, são de pacientes acompanhados na década de 90, para estimar a taxa de prevalência e efetivamente os fatores de risco envolvidos na aquisição de VHC nos pacientes com anemia falciforme. No trabalho publicado em 2003 por Hassan *et al.*, em um total de 150 pacientes acompanhados de 1983 a 2001 encontraram anticorpos para o VHC em 35,3%, destacando que nos seus achados a soroprevalência está diretamente relacionada ao número de transfusões de sangue. Richard *et al.* (2002) encontraram anti-VHC positivo em 16,5% de 91 pacientes testados e dentre os que receberam mais de 10 transfusões de sangue apresentaram uma soroprevalência de 26,4% de anticorpos anti-VHC, em comparação a 10,7% naqueles que receberam menos de 10 transfusões de sangue. Em 1994, Devault *et al.*, testaram 121 pacientes com anemia falciforme detectaram anti-VHC reativo em 20,7%. A soroprevalência de anticorpos anti-VHC foi de 30,3% naqueles que receberam mais de 10 bolsas de sangue, em comparação a 8,6% naqueles que receberam menos de 10 bolsas de sangue. No único trabalho publicado no Brasil, Torres *et al.* (2003), testaram 291 pacientes com doença falciforme para a presença de anticorpos anti-VHC e encontrou uma soroprevalência de 14,1%, relacionado com alto risco de anti-VHC positivo nos doentes falciformes transfundidos antes da implantação da triagem sorológica nos bancos de sangue e os que receberam mais de 10 bolsas de sangue. Em seu estudo o genótipo do VHC mais frequente foi o 1 com 84% ,seguido do genótipo 3a com 16% dos entrevistados.

No presente estudo, foi encontrada uma soroprevalência global para o anti-VHC de 6,4%, e uma prevalência de infecção confirmada pela detecção do VHC-RNA de 3,3%. Podemos perceber que houve uma redução significativa da

prevalência do VHC entre pacientes com anemia falciforme quando comparamos com os dados coletados pela FIOCRUZ em 2002 (dados não publicados HEMOBA, 2002), onde a frequência de soropositividade anti-VHC era de 12,1%. Portanto, a prevalência reduziu praticamente pela metade em menos de uma década, isto se deve ao sucesso na triagem sorológica em bancos de sangue (TORRES *et al.*, 2003, HASSAN *et al.*, 2003). Entre os menores de 17 anos a soroprevalência foi de 1,5% e a prevalência de infecção foi de 0,7% (2/278), pouco menor que a encontrada para a população geral na mesma localidade. É importante estacar que o único fator de exposição apresentado por estes jovens foi à transfusão sanguínea. Um dos casos relata ter sido transfundido no interior do estado da Bahia, através de uma prática ainda utilizada através de doação sanguínea braço a braço, onde não é realizado teste sorológico, permitindo a disseminação de vírus de transmissão parenteral como o da hepatite C. O outro caso relata, transfusões sangüíneas em outros dois hospitais em Salvador, Bahia. Isto demonstra que os riscos de contaminação em janela imunológica ou por falhas nas medidas de segurança nos bancos de sangue ainda têm um efeito residual na transmissão do VHC entre os pacientes com anemia falciforme. Apesar, de a hemovigilância buscar minimizar os novos casos, os países em desenvolvimento ainda têm relatos de transmissão via transfusional (SHEPARD, 2005).

No Brasil, estudos têm evidenciado que o risco residual de algumas infecções virais transmitidas por transfusão é bem elevado comparado com países da Europa e América do Norte (LOPES *et al.*, 2008). Embora exista conhecimento do perfil clínico, epidemiológico e sorológico dos doadores de sangue, todavia em relação aos receptores de sangue no Brasil são escassas essas informações, em especial aos que necessitam de transfusão sanguínea ou de hemoderivados eventualmente, como os politransfundidos, nesse caso enquadram-se os pacientes com anemia falciforme (CAZARRONE *et al.*, 2004).

A distribuição etária no geral revelou uma alta frequência de jovens menores de 20 anos. Isso em parte pode ser reflexo do sucesso na triagem das hemoglobinopatias através do teste do pezinho e a conscientização no acompanhamento médico desses pacientes, diminuindo o curso grave da doença na infância e aumentando possivelmente a expectativa de vida dos pacientes com anemia falciforme (AL-AHMED *et al.*, 2002; DI NUZZO & FONSECA, 2004; CANÇADO *et al.*, 2007).

Em relação a soroprevalência para o anti-VHC observamos que a soroprevalência é cumulativa e concentra-se entre os indivíduos com idade superior a 17 anos, período em que a triagem sorológica para o anti-VHC ainda não era disponível nos bancos de sangue. A associação da soroprevalência para anti-VHC com período da primeira transfusão anterior a 1993 foi significativa (20,4% vs 1,8) e também entre os que receberam mais de 10 bolsas de sangue (14,0% vs 2,9%).

Apesar dos poucos trabalhos realizados com os pacientes com anemia falciforme, não há dúvida que o principal fator de risco continua sendo a transfusão sanguínea. Todavia, buscamos relacionar outros possíveis fatores de risco de transmissão parenteral, e dentre estes os que apresentaram associação causal para risco de aquisição do VHC, residir na RMS, resultado semelhante ao que foi encontrado no estudo realizado em Pernambuco (TORRES *et al.*, 2003), esse achado pode sugerir que, os residentes das regiões metropolitanas têm mais acesso aos serviços de saúde e conseqüentemente indicação a transfusão sanguínea, tendo assim sido expostos ao VHC. Houve associação também para exposição ao VHC, ter feito uso no passado de seringas não descartáveis, como as de vidro e intervenção cirúrgica, sendo que os pacientes com anemia falciforme têm maior probabilidade de se submeterem a procedimentos cirúrgicos ao longo de suas vidas do que a população geral (FRIEDRISCH, 2007). Entretanto, histórico de hepatite C familiar, compartilhamento de utensílios domésticos, tatuagens, piercing, acupuntura, diálise, acidente com sangue ou secreções neste estudo não tiveram associação como fatores de risco de exposição ao VHC. Dos pacientes entrevistados nenhum referiu fazer uso de drogas ilícitas, que são considerados, como principal fator de risco de transmissão e infecção por VHC na atualidade (SHEPARD *et al.*, 2005).

A baixa prevalência de anti-HIV entre os pacientes com anemia falciforme foi descrito na literatura anteriormente (HASAN *et al.*, 2000, TORRES *et al.*, 2003). Na presente investigação, não foi encontrado nenhum paciente infectado ou co-infectado pelo HIV. Contudo, foi encontrado co-infecção com HTLV em aproximadamente 53,3% dos soropositivos para o anti-VHC, sugere-se, entretanto, que a co-infecção por VHC-HTLV, seja elevada em localidades em que as altas prevalências dos vírus se superpõem, a exemplo do Brasil, especificamente o que ocorre em Salvador, Bahia (MOTA *et al.*, 2006, BERNARDO- GALVÃO *et al.*, 2010).

A determinação do VHC RNA e do genótipo são parâmetros relevantes para o tratamento da infecção viral, sendo assim, o conhecimento do genótipo viral envolvido em uma infecção assume um papel importante na clínica uma vez que diferentes genótipos determinam diferentes decisões terapêuticas. O genótipo mais prevalente dos casos reportados neste estudo foi o 1, corroborando com os outros estudos realizados na América do Sul, Europa, Estados Unidos, Japão e Brasil, onde é considerado o mais frequente (HOLLAND *et al.*, 1996; MARTINS *et al.*, 2006; BASSIT *et al.*, 1999, TORRES *et al.*, 2003).

Pacientes com hepatite C crônica quando não tratados estão sujeitos a complicações hepáticas como cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e indicação a transplante de fígado. Sendo assim, a biópsia hepática utilizada como diagnóstico histológico orienta na decisão terapêutica, indicada nos casos com marcadores virais positivos para o VHC e aumentos de TGP. Já nos casos de TGP, persistentemente normal, mesmo com marcadores sorológicos confirmando a presença do VHC, aconselha-se apenas o acompanhamento constante com determinações de TGP a cada 3 meses, mudando-se a conduta quando de sua elevação (STRAUSS, 2001). Portanto, o padrão ouro para avaliar a progressão da doença hepática é a biópsia hepática, entretanto, trata-se de um procedimento invasivo e doloroso que pode resultar em hemorragia interna e infecções, devendo, portanto, ser evitado sempre que possível (TRAINA & SAAD, 2007).

Durante muitos anos os pacientes com anemia falciforme infectados pelo VHC não tinham indicação ao tratamento convencional, interferon e ribavirina, devido a ribavirina induzir a hemólise, agravando o quadro clínico de anemia crônica. O sucesso no tratamento para os pacientes com anemia falciforme depende entre vários fatores o genótipo do VHC (LAUER & WALKER, 2001, ALTER, 2007, ISSA, 2010). Há dez anos foi publicado o primeiro relato indicando sucesso no tratamento com interferon alfa 2b e ribavirina, em dois pacientes com anemia falciforme (SWAIM *et al.*, 2000). Recentemente, três outros trabalhos de série de casos relatam uma RVS em pacientes com anemia falciforme infectados pelo VHC, inclusive em pacientes com genótipo 1, que são os que apresentam pior resposta terapêutica (AYYUB *et al.*, 2009, ANCEL *et al.*, 2009, ISSA, 2010). No levantamento realizado no estudo, três (3/21) pacientes com anemia falciforme com genótipo 1, foram tratados e tiveram uma RVS. Os outros pacientes com anemia falciforme são



acompanhados por gastroenterologista para guiar o tratamento, através de testes de função hepática, não havendo no momento indicação ao tratamento.

Os pacientes com anemia falciforme podem apresentar testes de função hepática com alterações agudas importantes que podem agir de forma sinérgica com o VHC, tendo como consequência complicações hepáticas. Os testes de função hepática tradicionais podem estar cronicamente alterados, devido ao estado clínico dos pacientes com anemia falciforme quando estão em crise ou não (RICHARD & BILLET, 2002). Não foi possível no estudo estratificar se durante a realização do exame bioquímico os pacientes com anemia falciforme estavam em estado estável, ou seja, não apresentavam crise hemolítica ou vaso-oclusiva por se tratar de dados referentes à revisão de prontuários. Entretanto a alteração destes testes pode ser causada por doença não hepática e sim hemolítica, como no caso da anemia falciforme, onde marcadores bioquímicos que apresentam níveis elevados de bilirrubinas, DHL e TGO podem ser atribuídas ao processo de hemólise. A elevação da FA pode ser de origem óssea e não hepática e a elevação da GGT pode estar associada ao uso de álcool e drogas. Desta forma, níveis plasmáticos de TGP são os melhores indicadores bioquímicos de lesão hepática crônica em pacientes com anemia falciforme (TRAINA & SAAD, 2007). No presente estudo, TGP foi o marcador que apresentou associação com infecção pelo o VHC, demonstrando que os pacientes com anemia falciforme com positividade para o VHC podem evoluir para complicações hepáticas mais graves e ter indicação para o tratamento antiviral.

A sobrecarga de ferro tem sido apontando como um elemento importante na história natural do VHC (BASSIT *et al.*, 1999). Na anemia falciforme a sobrecarga de ferro tem sido relacionada ao regime de múltiplas transfusões. Através de parâmetros indiretos das reservas de ferro, como o ferro sérico, ferritina sérica e saturação de transferrina é possível avaliar o acúmulo de ferro hepático, que são frequentemente elevadas na infecção pelo VHC e na anemia falciforme, sobretudo, quando os pacientes com anemia falciforme apresentam manifestações clínicas de crise vaso-oclusivas, inflamação ou doença crônica (HARMATZ *et al.*, 2000; BASSIT, 2001; CANÇADO, 2007). Neste estudo os únicos exames disponíveis para análise da cinética do ferro foram o ferro sérico e ferritina. A ferritina apresentou

uma média alterada nos pacientes com anemia falciforme em geral, mas não foi associada à infecção pelo VHC.

Praticamente não existem estudos que avaliem a influência da hepatite C com a anemia falciforme, ou seja, se a infecção pelo VHC agrava a doença de base. Encontramos associação significativa com dactilite, conhecida também como síndrome mão e pé, porém não apresenta plausibilidade biológica, devido ser um evento que se limita aos primeiros anos de vida, geralmente é o primeiro sinal da doença e na maioria dos casos ocorrendo antes dos dois anos de idade (ZAGO, 2007), idade inferior ao que os pacientes com anemia falciforme estariam expostos aos vírus do VHC, salvo se esses pacientes foram transfundidos com menos de 2 anos de idade. A osteonecrose também apresentou associação com positividade para VHC e os mecanismos envolvidos na patogênese da osteonecrose na anemia falciforme não foram totalmente explicados (AKINYOOOLA *et al.*, 2009). Portanto, o assunto merece relevância e outros estudos são importantes visando buscar uma melhor qualidade de vida para os pacientes com anemia falciforme infectados pelo VHC.

Finalmente, o estudo demonstra a importância do conhecimento da infecção e transmissão do VHC nos pacientes com anemia falciforme e reforça a necessidade de acompanhamento e identificação dos casos com indicação para o tratamento antiviral. Visto que a hepatite C parece contribuir de forma periférica na anemia falciforme, não podemos negligenciar o efeito reverso em que o pacientes com anemia falciforme pode apresentar complicações hepáticas e decorrentes da associação entre as duas doenças. Desta forma, é necessário contemplar e procurar viabilizar meios senão para equacionar pelo menos atenuar uma das muitas vertentes da infecção pelo VHC e outros agentes transmitidos durante a transfusão de sangue no passado, que representa sem dúvida uma das preocupações de saúde pública em escala mundial.

## 7 Considerações Finais

- A soroprevalência de anti-VHC global nos pacientes com anemia falciforme foi de 6,4%, entre os menores de 17 anos transfundidos após a implantação da triagem sorológica foi de 1,5%.
- A taxa de infecção de VHC foi de 3,3%, e entre os menores de 17 anos foi de 0,7%;
- O genótipo predominante do VHC foi o 1. Neste estudo, três pacientes com anemia falciforme apresentaram RVS ao tratamento antiviral para a Hepatite C;
- Os principais fatores de risco para os pacientes com anemia falciforme foram transfusão antes de 1993 e maior número de transfusões sanguíneas (>10 bolsas). Infelizmente, novos casos ainda podem ocorrer devido a falhas na política nacional de sangue;
- Co-infecção por HTLV esteve presente em 53,3% dos anti-VHC positivos. Novos estudos devem avaliar a importância desta associação não apenas entre pacientes com anemia falciforme, mas também em outros grupo e com outras patologias;
- O VHC foi associado a algumas manifestações clínicas da anemia falciforme, tais como dactilite e osteonecrose. Novos estudos devem ser conduzidos para confirmar estes achados.
- A anemia falciforme determina alterações em vários marcadores tradicionais de avaliação do perfil hepático. TGP foi o único marcador que apresentou associação com infecção pelo o VHC, entretanto, sua interpretação depende de uma avaliação seriada de exames.

## 8 Referências Bibliográficas

1. ADEKILE, A.D, Huisman, T. HbF in sickle cell anemia. **Experientia**,v.49, p 16:27,1993.
2. ADORNO, E.V. *et al.* Hemoglobinopathies in newborns from Salvador Bahia, Northeast, Brazil. **Cad. Saude Publica**., v. 21, n.1, p. 292-8, 2005.
3. AKINYOOLA, A.L I.*et al.* Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. **International Orthopaedics (SICOT)**., v.33, p.923–926, 2009.
4. AL-AHMED S, SALEEM M, MODELL B, PETROU M. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. **N England J Med**. v.347, n.15, p. 1162-8, 2002.
5. ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**., v.13, n.17, p. 2436-2441, 2007.
6. ALVARES FILHO, F. *et al.* Distribución Geográfica étnica y racial de la hemoglobina S en Brasil; **Sangre**., v. 40, n.2, p. 97-102, 1995.
7. ALVES, A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **IESUS**., p. 45-7, 1996.
8. ANCEL D, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C in sickle cell disease and thalassaemic patients with interferon and ribavirin. **Eur J Gastroenterol Hepatol**., v. 21, p. 726-729, 2009.
9. APAE. Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais. Disponível em: [http://www.apaesalvador.org.br/noticias/apae-salvador-divulga\\_mapeamento-da-doenca-falciforme-na-bahia/?searchterm=anemia%20falciforme](http://www.apaesalvador.org.br/noticias/apae-salvador-divulga_mapeamento-da-doenca-falciforme-na-bahia/?searchterm=anemia%20falciforme). Acesso em 26 de abril de 2011

10. AYYUB, M. A, *et al.* Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with peg interferon alpha-2a and ribavirin in patients with sickle cell disease. **Saudi Med J**; **30.**, p. 712-716, 2009.
11. AZEVEDO, E.S. *et al.* Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. **Am J Phys Anthropol.**, v. 53, p. 509-12, 1980.
12. BALLAS, K.B. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. **Hematology**.v.38 p. 30-36, 2001.
13. BANDEIRA, F. M. G. C. *et al.* Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão. **Jornal de Pediatria.**, v. 75, p.167-171, 1999.
14. BARDEN, E.M. *et al.* Body composition in children with sickle cell disease. **Am.J.Clin.Nutr.**, v. 76, p. 218-225, 2002.
15. BASSIT, L. *et al.* Genotype distribution of hepatitis C virus in São Paulo, Brazil: rare subtype found. **Hepatology.**, v.29, p.994-995, 1999.
16. BERNARDO GALVÃO-CASTRO. *et al.* Epidemiologia e Origem do HTLV-I em Salvador, Bahia, Brasil . **Gaz. méd. Bahia.**, v.79, n. 1(Jan-Dez), p.3-10, 2009.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1,376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº721/GH, de 09 de agosto de 1989, que aprova normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. Diário oficial, Brasília, nº229, 2 dezembro de 1993.Seção 1.
18. BRASIL. Saúde. Ministério da Saúde. Distrito Federal. 2007.
19. BROWNELL, A. S. LOWSON, *et al.* Serum ferritin concentration in sickle cell crisis. **J Clin Pathol** ., v.39, n.3, Mar, p.253-5, 1986.
20. BUNN, H. F. F., B.G. "Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects." **Hematology. Philadelphia, W.B. Saunders.**, p. 321-359, 1986.

21. BUSCH MP, *et al.* A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. **Transfusion** ., p.254-264, 2005.
22. CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res.**, v.38, n.1, p.41-9, 2005.
23. CANÇADO, R. D. e. JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, n.3, p.204-206, 2007.
24. CANÇADO, R. D., A. C. O. GUGLIELMI, *et al.* Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Rev. bras. hematol. Hemoter.**, v. 29, n.4, p. 351-360, 2007.
25. CANÇADO, R. D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept., 2007.
26. CARRAZZONE, C.F.V, *et al.* Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Rev. bras.hematol. hemoter.**, v.26, n.2, p.93-98, 2004.
27. CDC. Guidelines for Viral Hepatitis Surveillance and Case Management. Morbidity and Mortality Weekly Report. **Recommendations and Reports.**, June :p. 1-43, 2002
28. CHOO, Q. L,*et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science.**, v. 244, p. 359-62, 1989.
29. CLARKE, A; KULASEGARAM, R. Hepatitis C transmission -- where are we now? **Int J STD AIDS.**, v.17, n.2, Feb, p.74-80; quiz 80, 2006.
30. CUELLAR-AMBROSI F, M. M., *et al.* Sickle cell anemia and  $\beta$  -globin gene cluster haplotypes in Colombia. **Hemoglobin.**, v.24, p.221-225, 2000.
31. DEVAULT, K.R. *et al.* Hepatitis C in sickle anemia. **Journal of Clinical Gastroenterology.**, v.18, p.206-209, 1994.

32. DI NUZZO, D.V.P, FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria.**, v. 80, n.5, p. 347-354, 2004.
33. EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. **J Hepatol.**, v.30, p. 956-61, 1999.
34. EL-HAZMI, M. A. *et al.* On the use of hydroxyurea erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. **Acta. Haematologica.**, v. 94, p. 128-134, 1995.
35. FARCI, P; PURCELL, R.H. Clinical significance of hepatitis C virus genotype and quasispecies. **Sem Liver Dis.**, v. 20, p.103-26, 2000.
36. FERREIRA, C. T; SILVEIRA,T. R. Viral hepatitis: update. **J Pediatr (Rio J)**, v.73, n.6, Nov-Dec, p.367-76, 1997.
37. FOCACCIA R. *et al.* Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Brazilian Journal of Infectious Diseases** ., v. 2, p.269-284, 1998.
38. FRIEDRISCH, João R.. Cirurgia e anestesia na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, n.3 , p. 304-308, 2007.
39. GONÇALVES, M.S. *et al.* Beta S- haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. **Braz J Med Biol Res.**, v.36, p.1283-8, 2003.
40. GORDEUK, V.R., *et al.*, Serum ferritin concentrations and body iron stores in a multicenter, multiethnic primary-care population. **Am J Hematol.**, v.83, n.8, p. 618-26, 2008.
41. GOWDAR,I.P. *et al.* Higher Incidence of Hepatitis C in young patients Engaging in Intranasal Drugs and Commercial Tattooing in Appalachian Kentucky. **Am. J. Gastroenterol.**,v.98, p.83, 2003.

42. HARMATZ, P, *et al.* Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. **Blood** ., v.96, p.76-79, 2000.
43. HASAN, M.F,*et al.* Hepatitis C Virus in sickle cell disease. **J Natl Med Assoc.**, v. 95, p.939-942, 2003.
44. HASAN, M.F. *et al.* Chronic hepatitis patients with sickle cell disease. **American Journal of Gastroenterology**,. v. 91, p.1204-1206, 1996.
45. HASAN, M.F. *et al.* Hepatitis C in patients with Sickle Cell Disease. **Am J Gastroenterol**, 2000.
46. HERRICK, J.B. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Arch Intern Med**.,v. 6, p. 517, 1910.
47. HOKAMA, N.K; HOKAMA, P.O.M. *et al.* Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito (Parte 2 - Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações). **J Bras Med.**, v.83, p. 40-8, 2002.
48. HOLLAND, P.V, *et al.* Genotyping hepatitis C vírus isolates from Spain, Brazil, China, and Macau by a simplified PCR method. **Journal of Clinical Microbiology**,. v. 34, p. 2372-2378, 1996.
49. HUARTE, M. P; M. A. Casi. Virology, diagnostic tests, epidemiology and transmission mechanisms of hepatitis C virus infection. **An Sist Sanit Navar.**, v.27 Suppl 2, p.41-9, 2004.
50. INÍGUEZ , E.D. *et al.* Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. **An Pediatr.**, v.58, p.146-55, 2003.
51. ISSA, H. *et al.* Hepatobiliary manifestations of sickle cell anemia. **Review. Gastroenterology Research**., v.3, n.1, p.1-8, 2010.
52. JAECKEL, E ; M. CORNBERG, *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. **N Engl J Med.**, v.345, n.20, Nov 15, p.1452-7, 2001.



53. JEANNEL, D. *et al.* Evidence for high genetic diversity and long-term ender hepatitis C virus genotypes 1 and 2 in West África. **Journal of Medical Virology.**, v. 55, p.92-97, 1998.
54. KAN, Y.M e DOZY, A.M. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.75, n.11, Nov, p.5631-5, 1978.
55. KING, S.D. *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C virus and others markes in Jamaica. **West Indian Medical Journal.**, v. 44, p.55-57, 1995.
56. KUO C. *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. **Science.**, v. 244, p. 362-4, 1989.
57. LADERO, J. M., G. LOPEZ-ALONSO, *et al.* Oscillations in serum ferritin associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C. **Rev Esp Enferm Dig**, v.101, n.1, Jan, p.31-40, 2009.
58. LAUER, G.M, WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.**, v.345, p. 41-51, 2001.
59. LEFRERE, J.J. *et al.* Natural history of TT virus infection throught follow-up of TTV DNA positive multiple-transfused patients. **Blood.**, v.95, p.347-351, 2000.
60. LINS, L., Almeida, H., Vitvisk, L., Carmo, T., Paraná, R. and Reis, M. G. Detection of hepatitis C virus RNA in saliva is not related to oral health status or viral load. **Journal of Medical Virology.**, v.77, p. 216–220, 2005.
61. LOPES, M.S. *et al.* HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.30, n.3 , p. 229-240, 2008
62. LUBAN, N.L. The spectrum of safety: a review of the safety of current hemophilia products. **Semin Hematol.**, v. 40, 3 Suppl 3, p.10-5, 2003.

63. LYRA, I.M. *et al.* Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities Brazil. **Cad. Saúde Pública** ., v. 21, p.1287-1290, 2005.
64. MARTINS, R.M.B, *et al.* Distribution of Hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid – west regions of Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo., v 48, n.1, p. 43-55, 2006.
65. MAST, E. E., L. Y. *et al.* Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. **J Infect Dis** ., v.192, n.11, Dec 1, p.1880-9. 1999.
66. MEMON, M.I; MEMON, M.A: Hepatitis C: an epidemiological review. **J Viral Hepat.**, v. 9, p.84-100, 2002.
67. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusões de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União de 02 de dezembro de 1993. Portaria nº 1.376 de 19 de novembro de 1993.
68. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aprova o Regulamento Técnico para a obtenção, testagem, processamento e Controle de Qualidade de sangue para uso humano. Diário Oficial da União 19 de dezembro de 2002. Resolução RDC nº 343 de 13 de dezembro de 2002.
69. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Institui no âmbito do SUS, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Diário Oficial da União de fevereiro de 2002. Portaria nº 263 de 5 de fevereiro de 2002.
70. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº. 822/GM em 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Diário Oficial da União 2001.

71. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional Para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Disponível no endereço: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite.htm>
72. MOHANTY, D; MUKHERJEE, M. B. Sickle cell disease in India. **Curr Opin Hematol**, v.9, n.2, Mar, p.117-22, 2002.
73. MOTA, A. *et al.* A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - associated risk factors and trend towards declining prevalence. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, vol.28, n.2, p. 120-126, 2006.
74. NAGEL, R. L. The sickle haplotypes in Guadeloupe and the African gene flow. **Hemoglobin.**, v. 20 , n.1, p. v-vii, 1996.
75. NAOUM, P. Prevalência e controle da hemoglobina S. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, v.22, p.142-8, 2000.
76. NAOUM, P.C; DOMINGOS, C.R.B. Doença falciforme no Brasil. Origem, genótipos, haplótipos e distribuição geográfica. **J Bras Patol.**, v. 33, n.3, p. 145-153, 1997.
77. NAOUM, P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, v. 22, n.1, p. 5-22, 2000.
78. NAUFEL, C.C.S. *et al.* Reação transfusional hiper hemolítica em pacientes portadores de anemia falciforme: relato de dois casos. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.**, p. 24, v.4, 2002.
79. NISHIOKA SDE, A, T. W. *et al.* Tattoos and transfusion transmitted disease risk: implications for the screening of blood donors in Brazil. **Braz J Infect Dis.**, v.6 , n.4, p. 172-80, 2002.
80. OMATA, M. Pathological spectrum of liver diseases in sickle cell disease. **Dig Dis Sci.**, v.31, n.3, p.247-256, 1986.

81. PAGE-SHAPER, K *et al.* Testing strategy to identify cases of acute Hepatitis C vírus (HCV) infection abd to Project HCV incidence rates. **Journal of Clinical Microbiology.**, v. 46, p.499-506, 2008.
82. PAIVA-E-SILVA, R. B. R., A. S., Cassorla, R. M. S. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.27, p.54-58, 1993.
83. PAWLOTSKY, J. M. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. **Hepatology.**, v. 43, 2 Suppl 1, p. S207-20, 2006.
84. PLATT, O.S. *et al.* Pain in sickle cell disease:rates and risk factors. **N Engl J Med.**, v. 325, p.11-6, 1991.
85. RAMALHO, A.S. Ed. As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto: **Ed. Soc. Bras. Genética**, 1986.
86. RAMALHO, A.S. *et al.* A portaria nº822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **CAD. Saúde Pública.**, v. 19, n.4, p. 1195-9, 2003.
87. RAMALHO, A.S. *et al.* Genética e saúde pública no Brasil: os programas comunitários de hemoglobinopatias hereditárias. **Anais da Academia Nacional de Medicina.**, v.156, n.1, p.13-18, 1996.
88. RICHARD, S ; BILLET, H.H. Liver function test in sickle cell disease. **Clin Lab. Haematol.**, v. 24 , n.1, p.21-7, 2002.
89. SHEPARD, C.W; FINELLI, L; ALTER, M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infection Dis.**, v.5, p.558-567, 2005.
90. SILVA, L, K. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural populations of northeast Brazil-pilot study. **Arq Gastroenterol.**, v.32, n.4, Oct-Dec, p.168-71, 1995.

91. SILVA, L. K. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection and HCV genotypes among hemophiliacs in the State of Bahia, Northeastern Brazil: analysis of serological and virological parameters. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.38, n.6, Nov-Dec, p.496-502, 2005.
92. SILVA, M. S *et al.* . Prevalence and genotypes of hepatitis C virus among injecting drug users from Salvador-BA, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 3, May, 2010.
93. SIMMONDS, P. *et al.* A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**., v. 19, p.1321-4, 1994.
94. STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, São Paulo**, v.34, n.1, p.69-82, 2001.
95. SULOTTO, F. *et al.* Degree of hepatitis C infection risk in the health care setting. **Med Lav**.,v. 93 , n.1, p. 34-42, 2002.
96. SWAIM M.W; AGARWAL S; ROSSE, W.F. Successful treatment of hepatitis C in sickle-cell disease. **Ann Intern Med**., v.133, p.750-751, 2000.
97. THOMAS, D. L. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. **Clin Liver Dis**., v.5, n.4, Nov, p.955-68, 2001.
98. THOMPSON, B.J ; FINCH, R.G. Hepatitis C virus infection. **Clinical microbiology & infection**., v.11, p. 86-94, 2005.
99. THOMPSON, M. W., MCINNES, R. R., WILLARD, H. F. Thompson & Thompson. **Genética médica**. Trad. M. M. Vasconcelos.,5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993
100. TIBBS, C. J. Methods of transmission of hepatitis C. **J Viral Hepat**., v.2, n.3, p.113-9, 1995.
101. TORRES, A.F. *et al.* Hepatitis C virus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. **Braz. J. Méd. Biol**., Res, v. 36, p.323-9 ,2003.

102. TRAINA, F; S. T. O. SAAD. Complicações hepáticas na doença falciforme **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, n.3, p.299-303, 2007.
103. VERGER, P. Fluxo e refluxo do tráfico de escravos entre o golfo do Benin e a Bahia de Todos os Santos do século XVIII a XIX. 3<sup>a</sup> Ed. São Paulo: **Editora Corrupio**, 1987.
104. VICHINSKY, E.P. *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. **N Eng J Med** ., v. 342, p.1855-65, 2000.
105. WASLEY, A; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Diseases**.,v. 20, p.1- 16, 2000.
106. WENDEL, S. *et al.* Primary screening of blood donors by NAT testing for HCV-RNA: development of an “in house” method and results. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.**, v. 49, n.3, p.117-185, 2007.
107. WHO. Sickle-cell anaemia. FIFTY-NINTH WORLD HEALTH ASSEMBLY,**WHO**: p.1-5, 2006.
108. WRIGHT, T.L. *et al.* Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. **Hepatology**., v.20, p.1152-5, 1994.
109. ZAGO MA *et al.* The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. **Rev. bras. hematol. Hemoter.**, v. 29, n.3, p. 207-214, 2007.
110. ZAGO, M.A Anemia falciforme e doenças falciformes. *Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente.* Ministério da Saúde. **Secretaria de Políticas da Saúde**, Brasília, 2001.
111. ZAGO, M.A. Considerações gerais. *Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.* Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília, 2002.

112. ZARIFE, M. A. Silva. L. K. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v.100, n.7, Jul, p.663-8, 2006.
113. ZARIFE, M. A., E. C. *et al.* Detection of genotype 4 of the hepatitis C virus in Salvador, BA. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.39, n.6, Nov-Dec, p.567-9, 2006.
114. ZARSKY, J.P e LEROY, V. Counseling patients with hepatitis C. **J. Hepatol.**, v. 1, p.136,40, 1999.

## **APÊNDICE I - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**

Você está sendo convidado a participar do estudo intitulado, “Prevalência de infecção pelo VHC em pacientes com anemia falciforme e associação entre a hepatite viral e gravidade da doença de base”. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de infecção do VHC em portadores da doença falciforme em Salvador, atendidos pelo HEMOBA, bem como conhecer as vias de transmissão e fatores de risco para aquisição deste vírus e sua associação com a gravidade da anemia falciforme.

Para participar você deve assinar duas vias deste termo de consentimento (uma via fica com você e a outra com o pesquisador); autorizar a revisão do seu prontuário para obtermos informações sobre o histórico clínico e os resultados dos seus exames sorológicos anuais sobre a infecção pelo HIV, Hepatite B, Hepatite C, Sífilis, Doença de Chagas e HTLVII; responder a um questionário com perguntas sobre os sintomas da anemia falciforme e as possíveis vias de contaminação pelo VHC; e permitir a coleta de uma amostra de 10 mL de sangue para pesquisa do VHC.

Não existem riscos aparentes diretamente relacionados ao estudo. Entretanto, a coleta de sangue pode ocasionar pequena hemorragia local ou complicações inespecíficas. A fim de proteger os participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais bem treinados na HEMOBA. Por outro lado, participar deste estudo pode trazer alguns benefícios diretos e indiretos: (1) saber se você tem ou não infecção pelo VHC permite que você busque por acompanhamento médico especializado e tratamento, evitando que a infecção evolua para complicações hepáticas mais graves; (2) reduz o risco de transmissão por desconhecimento da infecção para seu parceiro sexual e demais membros da família e; (3) reduz o risco de transmissão a terceiros.

É importante destacar que seu nome e identificação serão mantidos em sigilo. Além disso, você é livre para recusar em participar do estudo ou dele retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer transtorno ou interrupção de seu atendimento médico pela HEMOBA.



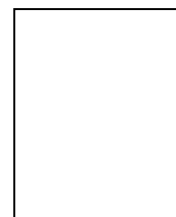
Eu, \_\_\_\_\_,  
li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento médico. Sei que meu nome não será divulgado e que não terei despesas. Eu recebi uma cópia do termo de esclarecimento. Eu concordo em participar do estudo.

Salvador-BA, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do voluntário \_\_\_\_\_

Assinatura do voluntário, pais

ou responsáveis legais \_\_\_\_\_



Impressão digital do voluntário, pais ou responsáveis legais (caso necessário)

Assinatura do pesquisador responsável \_\_\_\_\_

Assinatura de testemunhas \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Contatos:

Pesquisador Responsável: Dr. Luciano Kalabric Silva

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-BA

R. Waldemar Falcão, 121, Candeal de Brotas

Tel.: 71-3176-2265 / E-mail: [kalabric@bahia.fiocruz.br](mailto:kalabric@bahia.fiocruz.br)

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-BA

R. Waldemar Falcão, 121, Candeal de Brotas

Tel.: 71-3176-2285 / E-mail: [cep@bahia.fiocruz.br](mailto:cep@bahia.fiocruz.br)

**APÊNDICE II - Questionário clínico-epidemiológico e revisão do prontuário**