Paula Fraiman Blatyta Caselli

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento
Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Prof. Dr. Cesar de Almeida Neto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2020

Paula Fraiman Blatyta Caselli

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento
Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Prof. Dr. Cesar de Almeida Neto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Caselli, Paula Fraiman Blatyta
Caracterização da prevalência de HIV e risco de
aquisição da doença entre portadores de doença
falciforme no Brasil / Paula Fraiman Blatyta
Caselli. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia.
Orientador: César de Almeida Neto.

Descritores: 1.Anemia falciforme 2.HIV
3.Hemoglobinopatias 4.África ao Sul do Saara
5.Fatores de risco 6.Hepatite C

USP/FM/DBD-288/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha mãe, que foi mãe e pai; e ao meu pai que partiu cedo e deixou saudades. Aos meus filhos Bernardo e Gabriel, que são o melhor presente que já ganhei; e ao meu marido Luiz, com quem compartilhei as melhores experiências da minha vida.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Cesar de Almeida Neto por toda a convivência e aprendizado, além de sua dedicação como mentor. Atribuo a ele grande parte do meu desenvolvimento pessoal e profissional, e sempre em meio a muitas risadas.

Agradeço à Profa. Dra. Ester Sabino por tornar a pesquisa clínica acessível a todos, sem vaidades ou competições desnecessárias, promovendo o conhecimento acima de tudo.

Agradeço ao grupo REDS pelas oportunidades, pelo trabalho em equipe e pela rede de suporte que criamos para o desenvolvimento e aprimoramento dos pesquisadores.

RESUMO

Caselli PFB. *Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A doença falciforme (DF) acomete principalmente pacientes com ascendência africana subsaariana, que permanece sendo uma das regiões também mais afetadas pela infecção por HIV no mundo. Existem poucos dados na literatura para esclarecer como se dá a interação entre a infecção pelo HIV e DF, e a literatura disponível sugere menor prevalência de HIV em portadores de DF comparativamente à população não portadora de DF. Também é desconhecido o mecanismo responsável por essa possível menor prevalência de HIV entre pacientes com DF, se relacionado à menor exposição aos fatores de risco para aquisição de HIV ou se relacionado à própria fisiopatologia da DF. **OBJETIVOS:** descrevemos a prevalência de HIV e outras doenças infectocontagiosas entre pacientes portadores de DF em coorte acompanhada em seis hemocentros brasileiros na região Sudeste e Nordeste do Brasil; avaliamos a exposição aos fatores de risco para aquisição de HIV entre população portadora de DF em três hemocentros brasileiros, e comparamos a exposição a controles sem DF. Os participantes com DF dos dois estudos são acompanhados pelo grupo *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III* (REDS-III). **MÉTODOS:** testamos 2.779 pacientes para marcadores sorológicos de HIV, hepatite C, hepatite B, HTLV, sífilis e doença de Chagas e avaliamos correlações clínicas e laboratoriais com os marcadores positivos. Posteriormente comparamos os fatores de risco para aquisição de HIV entre 152 pacientes com DF (casos)

com 154 participantes não portadores de DF (controles). Todos preencheram um questionário eletrônico (ACASI) com perguntas a respeito de comportamento sexual e outros fatores de risco para aquisição de HIV. **RESULTADOS:** o principal marcador sorológico encontrado na população com DF foi o anti-HCV (2,5%), seguido de sífilis (1,2%), anti-HTLV 1/2 (0,6%), HBsAg (0,5%), anti-T. cruzi (0,5%) e anti-HIV (0,3%). Ao avaliar exposição a fatores de risco para aquisição de HIV não encontramos diferença em relação ao principal desfecho (número de parceiros no ano anterior) entre casos e controles. Casos tiveram maior exposição a transfusões de sangue ($p<.001$), cirurgia prévia ($p.001$) e tratamento com acupuntura ($p<.001$). **CONCLUSÕES:** A prevalência da maioria dos marcadores sorológicos de infecções transmitidas por transfusão na população de pacientes com DF deste estudo é semelhante à prevalência da população geral no Brasil, inclusive HIV. A única exceção foi a prevalência de HCV, que é maior nos pacientes com DF e foi associado a maior faixa etária e ao maior número de transfusões, sugerindo contaminação no passado relacionada à transmissão por transfusão. Não encontramos diferenças entre pacientes com DF e controles em relação a exposição para fatores de risco sexuais para HIV e uso de drogas injetáveis. Como não encontramos diferenças nos fatores de risco para HIV pesquisados em pacientes com DF e controles, se houver algum mecanismo protetor contra a infecção pelo HIV, este potencialmente está associado à própria fisiopatologia da doença falciforme.

Descritores: Anemia falciforme; HIV; Hemoglobinopatias; África ao Sul do Saara; Fatores de risco; Hepatite C.

ABSTRACT

Caselli PFB. *Characterization of HIV prevalence and exposure to risk factors for HIV acquisition within a Brazilian sickle cell disease cohort* [thesis]. Sao Paulo, "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

INTRODUCTION: Sickle cell disease (SCD) affects mainly patients from African ancestry, especially the Sub-Saharan region, and it is also the main region affected by HIV infection in the world. There is limited literature focused on the interaction between HIV and sickle cell disease, although published reports show HIV is relatively rare in this population. It is also unknown the mechanism responsible for this possible lower HIV prevalence in SCD patients, and if it is connected to reduced exposure to risk factors for HIV or related to intrinsic mechanisms of SCD. **OBJECTIVES:** we described HIV prevalence and other transfusion transmitted diseases within a cohort of SCD patients treated at six blood centers in Brazil; we compared HIV risk behaviors between SCD patients (cases) from three blood centers and matched non-SCD controls. SCD participants from both studies were followed in a cohort by the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III) International Component study. **METHODS:** we tested 2,779 patients for HIV, hepatitis C, hepatitis B, HTLV, syphilis and Chagas' disease serological markers and correlated positive tests with clinical and laboratorial results; we compared risk factors for HIV acquisition among 152 patients with SCD (cases) with 154 non-SCD participants (controls). All subjects answered an auto-administered electronic questionnaire (ACASI) with questions related to sexual behavior and other risk factors for HIV. **RESULTS:** the main marker found was anti-HCV (2.5%), followed by syphilis (1.2%), anti-HTLV 1/2 (0.6%), HBsAg (0.5%), anti-T. cruzi (0.5%) e anti-HIV (0.3%). The

evaluation for HIV risk factors' exposure demonstrated no difference in the main predictor (number of sexual partners in previous 12 months) in cases and controls. Cases received more blood transfusions ($p<.001$), had more previous surgeries ($p.001$) and acupuncture treatments ($p<.001$). **CONCLUSIONS:** Prevalence of serological markers for most of transfusion transmitted infections and HIV was similar for SCD patients and general population in Brazil. The only exception was the prevalence of HCV, increased in SCD patients and associated with older age and higher number of blood transfusions, suggesting historical risk of transfusion-transmission. We did not find different sexual exposure to HIV risk factors and intravenous drug use in cases with SCD and controls. As we did not find different exposure to HIV risk factors in sickle cell disease cases and controls, if any protective mechanism against HIV infection is found, it will be potentially associated with sickle cell disease own intrinsic mechanisms.

Descriptors: Anemia, sickle cell; HIV; Hemoglobinopathies; Africa South of the Sahara;

Risk factors; Hepatitis C.

Sumário

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

Capítulo 11

1.1 Objetivos 7

Capítulo 28

2.1 Introdução..... 8

2.2 Materiais e Métodos..... 9

2.2.1 Determinação da prevalência de marcadores sorológicos nos participantes da
coorte 12

2.2.2 Análise estatística..... 14

2.2.3 Comitês de ética..... 15

2.3 Resultados 16

2.4 Discussão..... 27

2.5 Conclusão 33

Capítulo 334

3.1 Introdução..... 34

3.2 Materiais e Métodos..... 35

3.2.1 Aprovação pelos comitês de ética	38
3.2.2 Análise estatística.....	39
3.2.3 Cálculo de tamanho de amostra	39
3.3 Resultados.....	42
3.4 Discussão.....	54
3.5 Conclusões	58
Capítulo 4- Conclusão geral da dissertação	60
ANEXOS	61
Anexo A: Projeto de pesquisa aprovado pela CAPPesq	61
Anexo B: Questionário ACASI.....	85
Capítulo 5 - Referências bibliográficas	113

Lista de siglas

ART Tratamento antirretroviral

ACASI Entrevista por computador auto-administrada

AIDS Síndrome da imunodeficiência relacionada ao HIV

APOBEC3G Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G

BST2tetherin Bone marrow stromal antigen 2 protein

CDC Center for Disease Control

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CD4 Grupamento de diferenciação 4 ou cluster of differentiation

DF Doença Falciforme

DNA Ácido Desoxirribonucleico

EUA Estados Unidos da América

EC Controladores de elite

EDTA Ácido etilenodiamino tetra-acético

ELISA Ensaio de imunoabsorção enzimática

FMUSP Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo

HbA Hemoglobina A

HbAS Traço de Hemoglobina S

HbS Hemoglobina S

HbS β^+ Hemoglobinopatia S β^+ Talassemia

HbS β^0 Hemoglobinopatia S β^0 Talassemia

HbSC Hemoglobinopatia SC

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-RNA Acido ribonucleico do HIV

IC Intervalo de Confiança

IDU Uso de drogas intravenosas

ITACI Instituto de Tratamento do Câncer Infantil

MXB Human dynamin-like, interferon-induced myxovirus resistance 2protein

NAT Teste de Ácido Nucléico

NIH National Institute of Health

LTNP long time non-progressor

OMS Organização Mundial da Saúde

OR odds ratio

REDS Retrovirus Epidemiology Donor Study

SAMHD1 SAM domain and HD domain-containing protein 1

SERINC5 cellular factor serine incorporator 5

TRIM5a Tripartite motif-containing protein 5

WB Western Blot

Lista de figuras

Figura 1: Número de pacientes atendidos nos hemocentros e que participaram nos estudos	11
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1. Abordagem diagnóstica e testes utilizados para definir a presença de infecção nos participantes da coorte	14
Tabela 2. Características demográficas relacionadas aos resultados positivos e negativos de marcadores sorológicos em coorte de pacientes com doença falciforme (n=2.779)	16
Tabela 3. Características clínicas associadas aos marcadores sorológicos reagentes dentro da coorte de pacientes com doença falciforme no Brasil (n=2.779)	21
Tabela 4. Comportamentos associados aos marcadores sorológicos reagentes na coorte de doença falciforme no Brasil, entre adultos (n=1.231), percentagem por coluna	23
Tabela 5. Modelo logístico multivariado para fatores associados a sorologia positiva para HCV e sífilis, demonstrando razão de chances (OR) e 95% de intervalo de confiança (CI)- modelos incluem somente pacientes maiores que 15 anos	25
Tabela 6. Simulações de poder estatístico para cálculo de tamanho de amostra	40
Tabela 7. Dados demográficos de casos com DF e controles não-DF	43
Tabela 8. Fatores de risco relacionados ao sexo para aquisição de HIV entre participantes da coorte com doença falciforme	46
Tabela 9. Outros fatores de risco para aquisição de HIV entre participantes da coorte com doença falciforme	51

Tabela 10. Uso de álcool, drogas não injetáveis e injetáveis entre casos e controles da
coorte com doença falciforme 53

INTRODUÇÃO

Capítulo 1

A doença falciforme (DF) é mais prevalente na África subsaariana e em outras regiões endêmicas para malária, e estima-se que 5% da população mundial possui o traço da DF (HbAS) e aproximadamente 300.000 crianças nascam por ano com a DF no mundo (Azar & Wong, 2017). Somente na África subsaariana ocorrem cerca de 230.000 nascimentos anualmente, correspondendo a cerca de 80% dos nascimentos mundiais de portadores da doença, enquanto nos Estados Unidos da América (EUA) nascem cerca de 2.600 e na Europa 1.300 crianças ao ano (Rees, Williams, & Gladwin, 2010). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, ocorrem 3.500 nascimentos por ano com a DF e as taxas variam entre as regiões do país. No Norte e Nordeste a doença é muito mais prevalente do que no Sul e Sudeste do país (Cançado & Jesus, 2007).

A mesma África subsaariana onde a DF é tão prevalente permanece como uma das mais afetadas também pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), respondendo por aproximadamente 75% da população mundial de doentes (Piel et al., 2013); a prevalência do vírus é descrita em até 27% da população na Suazilândia, 21% em Botswana e 19% na África do Sul (Kharsany & Karim, 2016). Apesar da prevalência de DF e da infecção pelo HIV ocorrerem em populações semelhantes, e o fato de tanto o HIV quanto a doença falciforme serem preditores distintos de complicações como o acidente vascular cerebral (Imam, 2002), osteonecrose (Eholié et al., 2009), infecções (Kourtis et al., 2007) e hipertensão pulmonar (Barnett, Hsue, & Machado, 2008), artigos

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

previamente publicados demonstram que o HIV é relativamente raro em portadores de doença falciforme (Agasa et al., 2010; Castro et al., 1990; Kelly S, 2019; Nouraie, Nekhai, & Gordeuk, 2012; Waweru & ME, 1992). Kelly et al. demonstraram em estudo com dados retrospectivos coletados de 1985 a 1993 em seis áreas nos EUA (quatro áreas com alta taxa de transmissão de HIV e 2 áreas com baixa transmissão de HIV) que os pacientes com doença falciforme apresentaram menor risco de infecção por HIV comparativamente a pacientes com talassemia e anemia de Blackfan-Diamond, ajustados os números de transfusões entre os dois grupos (Kelly et al., 2019). Outros estudos (Neto, Lyra, Reis, & Goncalves, 2011; Ouattara et al., 1988) não demonstraram esta relação. No estudo de Neto et al. a prevalência de HIV foi maior entre a população com DF (0,8%) em comparação com a população geral brasileira (0,4%) (Szwarcwald et al., 2015); no estudo de Ouattara et al. crianças com DF e que receberam múltiplas transfusões de sangue tiveram risco aumentado para aquisição de HIV na Costa do Marfim (Ouattara et al., 1988). E no estudo de Kiyaga et al., crianças com infecção por HIV congênita tiveram menor prevalência de DF do que crianças sem HIV, sugerindo que a correlação entre as duas doenças aumenta os riscos de mortalidade precoce nos pacientes afetados pelas duas doenças, talvez pelo maior risco de infecções bacterianas graves (Kiyaga et al., 2019).

Existem também poucos dados na literatura para esclarecer como a interação entre as duas doenças pode alterar a evolução clínica nestes pacientes. Alguns estudos descreveram interação favorável do HIV na população falciforme: Godeau et al. publicaram em 1992 artigo no qual relatam que identificaram oito pacientes HIV positivos

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

entre 283 (2,8%) adultos pesquisados com DF, e reportaram que nenhum dos oito progrediram para AIDS, mesmo sem tratamento antirretroviral (ART), com um acompanhamento médio de 4,6 anos (Godeau et al., 1992). Apesar de não ter grupo controle no estudo, esta é uma taxa de prevalência de AIDS baixa se comparada a outras populações HIV positivas, não submetidas a tratamento, e que foram relatadas na mesma época. Bagasra et al. publicaram em 1998 estudo no qual compararam 18 pacientes com DF HIV positivo (todos identificados em cinco centros americanos de DF) a 36 controles sem DF mas HIV positivos, pareados para idade, raça e gênero. Eles descreveram que 44% dos pacientes com DF e HIV positivo eram não progressores de longo prazo ou controladores de elite (definidos no estudo como paciente assintomático com baixa carga viral e $CD4 > 500/mm$ sem terapia antirretroviral) comparados a 13,9% de controladores de elite nos pacientes HIV positivo sem DF, com seguimento médio de 10 anos ($p = .0193$). Óbito secundário a AIDS ocorreu em cinco dos 18 (23%) pacientes com DF HIV positivos versus 22 dos 36 (61%) controles HIV positivos (Bagasra et al., 1998). Um estudo retrospectivo publicado por Ssenyondwa et al. em 2020 demonstrou que 35 crianças portadoras de DF acompanhadas em centro de tratamento de Kampala, Uganda apresentaram durante o seguimento maiores contagens de CD4 e menor risco de falha de tratamento com a primeira linha de ART, comparado a população controle de 95 pacientes HIV+ sem DF (Ssenyondwa et al., 2020).

Outros estudos identificaram pior prognóstico em pacientes que tinham HIV e DF: Prophet e colaboradores (Prophet et al., 2018) identificaram em estudo com 57 milhões de internações de gestantes nos EUA ao longo de 12 anos (2002-2014) o maior

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

risco de desenvolvimento de eclampsia grave em pacientes que apresentavam as duas comorbidades do que naqueles que tinham somente HIV ou somente DF, possivelmente pelo aumento da inflamação endotelial decorrente da fisiopatologia de ambas as doenças.

Enquanto não há consenso em relação às interações entre HIV e DF, alguns autores especulam sobre os mecanismos envolvidos para a baixa prevalência de HIV encontrada em alguns estudos e/ou a lenta progressão da doença em portadores de DF. Hipóteses levantadas incluem a inibição da replicação viral secundária às mudanças imunológicas e ao componente pró-inflamatório envolvido na fisiopatologia da DF, além de mudanças no metabolismo do ferro (Obaro, 2012). Kelly et al. descreveram menor expressão de CCR5 em 30 pacientes portadores de DF, comparativamente a 30 controles não portadores de DF. Esse receptor é sabidamente associado à transmissão de HIV (Kelly et al., 2019), o que causaria menor risco de transmissibilidade dentre portadores de DF comparativamente a não portadores de DF. Outro estudo correlacionou a maior prevalência (5,1%) do alelo mutante CCR5 Δ 32 na população com DF comparativamente aos controles saudáveis (1,3%), sendo que a presença desse alelo confere maior resistência à infecção pelo HIV (Chies & Hutz, 2003). Outro mecanismo potencialmente envolvido descrito por Kumari et al. seria a mediação entre a hemólise na DF e a redução de ferro intracelular (secundário ao aumento da expressão de ferroportina) como fatores de proteção contra a infecção e replicação do HIV em pacientes falciformes (Kumari et al., 2016). A replicação do HIV também pode ser afetada na população geral por múltiplos fatores de restrição do hospedeiro, como APOBEC3G, TRIM5a, MxB,

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

SAMHD1, BST-2/tetherin, SERINC5 entre outros (Kumari et al., 2016). A forma como esses fatores são expressos nos portadores de DF talvez esteja associada a uma maior resistência à infecção pelo HIV, apesar de não haver estudo específico a respeito.

Não se sabe, também, se a prevalência descrita como reduzida do HIV é decorrente simplesmente de menor exposição aos fatores de risco para a aquisição da doença. O desenvolvimento sexual entre os pacientes portadores de DF ocorre mais tardiamente devido ao atraso no amadurecimento ósseo, estatural e ponderal acarretado pelas manifestações da doença (Cobo et al., 2013). Além do atraso puberal, complicações como priapismo (Burnett, 2012; Cintho Ozahata et al., 2019), crises de dor, receio de engravidar e riscos relacionados à gestação, promovem um desenvolvimento sexual auto relatado como insatisfatório pelos portadores de DF (Samuels-Reid, Scott, & Brown, 1984). Em estudo conduzido em 2011 no Hemocentro de Uberaba (MG), 20 portadores de DF foram questionados quanto à qualidade da vida sexual. Apesar da maioria (55%) relatar ser sexualmente ativa e satisfeita com a vida sexual (82,3%), a maior parte dos entrevistados (65%) relatou ter apresentado dificuldades nos relacionamentos sexuais devido à presença de sintomas da DF, sendo a crise álgica o sintoma mais relatado pelos participantes (Cobo et al., 2013).

Infelizmente, grande parte dos estudos relatados contam com número pequeno de participantes, em populações muito distintas e com metodologia variada entre eles. Os resultados são díspares e controversos, tornando a compreensão do tema ainda incipiente. Mais estudos são necessários para estabelecer se as taxas de prevalência de HIV são realmente mais baixas na população falciforme em relação à população não

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

portadora de DF. Caso essas taxas sejam realmente mais baixas, poderíamos considerar se a exposição sexual da população portadora de DF se assemelha à exposição de população não portadora de DF; se a exposição for semelhante aos fatores de risco para aquisição de HIV, poderíamos atribuir à fisiopatologia da DF a capacidade de prejudicar a infecção pelo HIV e replicação viral.

Sendo doenças que acometem populações tão semelhantes, vulneráveis e estigmatizadas, com morbimortalidade tão expressiva, a interação entre DF e HIV deve ser mais bem compreendida, visando avaliar o impacto que causam entre si e como podemos melhorar a qualidade de vida e sobrevida daqueles que as possuem. A compreensão dessa interação poderá também ser revertida em novos estudos de agentes terapêuticos para o combate à resistência viral e no tratamento da hemoglobinopatia.

1.1 Objetivos

Os objetivos dos estudos compilados nesta tese são:

- (1) **“Prevalence of serological markers of transfusion and sexually transmitted infections and their correlation with clinical features in a large cohort of Brazilian sickle cell disease patients” (Prevalência de marcadores sorológicos de infecções transmissíveis por transfusão e relação sexual e a correlação das mesmas com características clínicas em uma coorte extensa de pacientes portadores de doença falciforme no Brasil):** descrever a prevalência de HIV e outras doenças transmissíveis por transfusão e sexo entre pacientes portadores de doença falciforme em coorte acompanhada em seis hemocentros no Brasil.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.15619>

- (2) **“Characterization of HIV risks in a Brazilian Sickle Cell Disease population” (Avaliação de fatores de risco para aquisição de HIV em pacientes portadores de doença falciforme no Brasil):** avaliar a exposição a fatores de risco para a aquisição de HIV em população portadora de DF acompanhada em três hemocentros, e comparar com controles não portadores de DF que tenham os mesmos hábitos e padrão socioeconômico que os portadores de DF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585195/>

Capítulo 2 - Prevalence of serological markers of transfusion and sexually transmitted infections and their correlation with clinical features in a large cohort of Brazilian sickle cell disease patients (Prevalência de marcadores sorológicos de infecções transmissíveis por transfusão e relação sexual e a correlação das mesmas com características clínicas em uma coorte extensa de pacientes portadores de doença falciforme no Brasil)

2.1 Introdução

Pacientes com DF frequentemente precisam de transfusões de hemácias visando prevenir ou aliviar complicações graves relacionadas à doença, como acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda, sequestro esplênico e crise aplástica. Os pacientes podem então ser expostos a infecções transmissíveis pelo sangue, e outras reações adversas relacionadas a transfusão (Kato et al., 2018). Estudos previamente publicados nos EUA demonstraram taxas mais altas de marcadores sorológicos de doenças infecciosas em pacientes portadores de DF comparativamente às taxas da população geral, especialmente em relação a hepatite B e C (HBV e HCV) e o vírus linfotrópico da célula humana tipos 1 e 2 (HTLV-1/2) (Neto et al., 2011; Nouraie et al., 2012). A prevalência do HIV é mais baixa em pacientes com DF comparativamente a outras populações de pacientes, por causas ainda não esclarecidas (Agasa et al., 2010; Bagasra et al., 1998; Ide L. E. Y., 2015; Neto et al., 2011; Nouraie et al., 2012; Ogunrinde, I. Keshinro, & O. Ige, 2005).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de marcadores sorológicos para

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

HIV, HCV, HBV, HTLV-1/2, doença de Chagas (*T. cruzi*), e sífilis entre participantes de uma coorte extensa de DF no Brasil, e determinar o impacto clínico e laboratorial dessas infecções na coorte. Apesar da sífilis não ser facilmente transmitida por transfusão, principalmente com as técnicas atuais de preparo de hemocomponentes, armazenamento e práticas transfusionais, a triagem do sangue para sífilis ainda é mandatória, e a avaliação dessa doença permite ainda maior conhecimento quanto aos riscos de infecção entre os pacientes com DF.

2.2 Casuísticas e Métodos

Este projeto faz parte do Programa de Pesquisa REDS-III (*Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study*). O REDS-III é um grupo multicêntrico fomentado pelo NIH (*National Heart, Lung, and Blood Institute* dos Estados Unidos) que é conduzido nos Estados Unidos, Brasil, China, e África do Sul. Os objetivos desse programa são garantir o funcionamento apropriado de hemocentros e permitir transfusões seguras através de estratégias que abordem práticas básicas e pesquisa clínica, permitindo a introdução de elementos de melhoria advindos dos resultados de pesquisa na operação padrão dos hemocentros (Kleinman et al., 2014).

Um dos projetos desenvolvidos pelo REDS-III no Brasil foi o desenvolvimento de uma coorte de pacientes portadores de DF acompanhados nos seguintes hemocentros: Hemope em Recife (PE), região Nordeste do Brasil e responsável pelo atendimento de 1.500 pacientes com DF; Hemominas em Belo Horizonte,

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Montes Claros e Juiz de Fora (MG), localizados na região sudeste do país e referências no tratamento de 4.500 portadores de DF; Hemorio no Rio de Janeiro (RJ) também locado na região sudeste e centro de referência para 4.000 portadores de DF; e ITACI (Instituto de Tratamento do Câncer Infantil) em São Paulo (SP), com 130 crianças cadastradas. Juntos esses hemocentros tratam quase 10.000 portadores de DF no Brasil.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Figura 1: Número de pacientes atendidos nos hemocentros e que participaram nos estudos

2.2.1 Determinação da prevalência de marcadores sorológicos nos participantes da coorte

A coorte que estudamos foi formada após a seleção aleatória de pacientes que estavam em seguimento ativo nos seis hemocentros mencionados, definido por terem ido a pelo menos uma consulta nos últimos três anos de acompanhamento. Cerca de metade dos 9.676 pacientes cadastrados foram aleatoriamente inseridos em uma listagem a ser contactada para recrutamento, e essa listagem respeitou a distribuição de pacientes de forma proporcional à população geral de cada hemocentro, de acordo com gênero, idade e genótipo falciforme. Foram avaliadas as manifestações clínicas da DF nos participantes, o padrão de utilização de sangue, determinantes genéticos para aloimunização, além da análise de complicações relacionadas a transfusão, como a transmissão de doenças pelo sangue, entre elas hepatites B e C, sífilis, HTLV-1/2, Chagas, e HIV. O início do recrutamento de participantes da coorte de portadores de DF se deu em novembro de 2013, e terminou em julho de 2018. Visando o controle da qualidade dos dados inseridos no estudo, padronizamos o mesmo questionário utilizado em todos os hemocentros. Realizamos treinamentos e distribuímos manuais (orientando a utilização do sistema e com a definição específica dos diagnósticos clínicos dos pacientes) para todas as equipes envolvidas no atendimento dos participantes; as variáveis do questionário tinham limites de entrada para evitar respostas "fora do padrão" e fora do período de estudo. Após a coleta de dados também houve extensa checagem dos dados, com exclusão de informações duplicadas e informações sem sentido, além de apuração dos dados duvidosos nos hemocentros.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Para a determinação da prevalência de marcadores sorológicos na coorte foram coletadas amostras de sangue de pacientes com DF durante a primeira entrevista de recrutamento para o estudo, que se deu entre novembro de 2013 e maio de 2015. Os marcadores avaliados são os mesmos realizados em todas as doações de sangue no Brasil, conforme determinado por legislação específica (Saude, 2016). O teste utilizado e a interpretação variaram conforme a infecção investigada (Tabela1). Um paciente foi considerado positivo para determinada doença se um segundo ou terceiro teste aplicado foi positivo após triagem reagente, exceto no caso de HBV. Para este agente infeccioso, tanto o teste de antígeno de superfície (HBsAg) quanto o anti-core (anti-HBc) foram realizados. O anti-HBc tem reconhecidamente baixa especificidade e não possui teste confirmatório. Para evitar potencial falso positivo, o resultado positivo para HBV foi determinado somente pela positividade para HbsAg, e o resultado do anti-HBc não foi valorizado. Em relação a sífilis, usamos ensaios sorológicos que detectam a presença de IgM e/ou IgG como primeiro e segundo testes, seguidos de teste treponêmico (VDRL). Os ensaios por anticorpo não diferenciam sífilis ativa de sífilis pregressa.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 1. Abordagem diagnóstica e testes utilizados para definir a presença de infecção nos participantes da coorte

Infecção	Primeiro teste	Segundo teste (se reagente no primeiro teste)	Terceiro teste (se reagente no segundo teste)
HIV	Architect Ag/Ab Combo (CMIA) Abbott	Genscreen ultra HIV Ag/ Ab EIA BIORAD	HIV BLOT 2.2 Western Blot- MP Biomedicals Asia Pacific Pte Ltd
HCV	Anti HCV II (ECLIA) Cobas Roche	Architect HCV (CMIA) Abbott	
HBV	Architect HBsAg Qualitative II (CMIA) Abbott	Architect HBsAg neutralization (CMIA) Abbott	
	Architect Anti-HBc II (CMIA) Abbott		
HTLV 1/2	Architect rHTLV-1/2 (CMIA) Abbott	GOLD ELISA HTLV 1/2	
Chagas	Architect Chagas (CMIA) Abbott	Teste Elisa Chagas III Grupo Bios S.A. – Diasorin	
Sífilis	Architect Syphilis TP (CMIA) Abbott	Syphilis (ECLIA) Cobas Roche	Syphilis Wiener - Wiener lab (VDRL). 2000 Rosario – Argentina

2.2.2 Análise estatística

A prevalência de cada infecção (número de casos positivos/ número de testados) na coorte foi relatada. Análise bivariada foi utilizada para identificar variáveis potencialmente significantes em todas as infecções. Variáveis categóricas foram analisadas com teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer nos casos de números esparsos.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Variáveis contínuas foram comparadas através do teste t ou teste U de Mann-Whitney, conforme o mais apropriado. Variáveis com teste bicaudal com nível de significância <0.05 foram valorizadas. Modelos multivariados foram desenvolvidos para as infecções prevalentes visando identificar preditores independentemente associados à sorologia reativa. No caso das duas infecções mais prevalentes, HCV e sífilis, todas as variáveis que preencheram os critérios da análise bivariada de significância foram incluídos na análise de regressão logística multivariada, com critério de saída de $p>0.06$. Interações entre os preditores selecionados foram inclusas nos modelos iniciais, mas nenhum foi significativo. Razão de chances e 95% de intervalo de confiança correspondente foram obtidos para as variáveis remanescentes nos modelos finais. Todas as análises estatísticas foram feitas com SAS 9.4.

2.2.3 Comitês de ética

Aprovação pelos comitês de ética locais dos seis hemocentros e também da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa no Brasil (CONEP) foram obtidos. Número do projeto 02790812.0.1001.0065. Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa dos EUA foi obtido pela Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), pelo *Vitalant Research Institute* (VRI), e pelo comitê de ética do *Research Triangle, Internationale* (RTI). Termo de consentimento assinado foi obtido para todos os adultos participantes, e assentimento apropriado para cada faixa etária foi obtido para as crianças participantes, adicionalmente à autorização emitida pelos pais.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

2.3 Resultados

Dentre 9.676 pacientes portadores de doença falciforme e acompanhados pelos centros participantes, 3.029 foram convidados a participar da coorte e 2.793 (92% dos recrutados e 29% da população ativa dos hemocentros) aceitaram participar. Destes, 2.779 (99,4%) tinham amostra de plasma da primeira visita médica do estudo disponível para a realização de testes sorológicos (1.307 homens e 1.472 mulheres). Não houve diferença demográfica significativa entre os pacientes dos diferentes centros recrutados na coorte. Cento e quarenta e quatro (5,2%) dos participantes (4,4% dos homens e 5,9% das mulheres) tiveram resultados reagentes para uma ou mais infecções avaliadas (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas relacionadas aos resultados positivos e negativos de marcadores sorológicos em coorte de pacientes com doença falciforme (n=2.779)

	Positivo (n=144)		Negativo (n=2.635)		Total	p
	n ou Média/ Mediana	%ou (Q25-Q75) /(Min-max)	n ou Mé- dia/ Medi- ana	%ou (Q25-Q75) /(Min-max)		
Hemocentro (linha %)						
Hemominas BH	26	3,3	754	96,7	780	<.0001
Hemominas JF	11	4,0	262	96,0	273	
Hemominas MO	14	3,9	349	96,1	363	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Hemope	41	7,5	509	92,5	550	
Hemorio	52	7,3	658	92,7	710	
ITACI SP	0	0,0	103	100,0	103	
Gênero						
Masculino	57	4,4	1.250	95,6	1.307	.07
Feminino	87	5,9	1.385	94,1	1.472	
Genótipo da Doença Falciforme (%por linha)						
1.SS/SB⁰/SDL	117	5,6	1.973	94,4	2.090	.2
2.SC	25	3,9	617	96,1	642	
3.SB⁺/SHPFH	2	4,3	45	95,7	47	
Escolaridade dos adultos (%por linha)						
Nunca foi à escola	2	20,0	8	80,0	10	.4
Fundamental/Ensino médio	108	10,8	892	89,2	1.000	
Supletivo/Escola técnica	13	16,3	67	83,8	80	
Bacharelado/Mestrado ou Doutorado	15	10,8	124	89,2	139	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Dado ausente/ desconhecido	0	0,0	2	0,2	2	
Cor da pele autodeclarada (%por linha)						
Amarela	3	3,3	87	96,7	90	.5
Preta	45	6,0	699	94,0	744	
Indígena	0	0,0	14	100,0	14	
Parda	85	5,2	1.546	94,8	1.631	
Branca	11	3,7	284	96,3	295	
Dado ausente ou desconhecido	0	0,0	5	0,2	5	
Faixa etária (%por linha)						
<15	5	0,4	1.260	99,6	1.265	<.0001
15-24	11	1,6	668	98,4	679	
25-34	32	8,1	365	91,9	397	
35-44	48	18,9	206	81,1	254	
45-54	28	23,0	94	77,0	122	
50+	20	32,3	42	67,7	62	
Estado civil -Adultos (% por coluna)						
Solteira (o)	53	7,6	645	92,4	698	<.0001

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Casada (o)	63	45,7	402	86,5	465	
Separada (o)/ Divorciada (o)/ Viúva (o)	22	15,9	44	66,7	66	
Dado ausente ou desconhecido	0	0,0	2	0,2	2	
Ocupação - Adultos (%por linha)						
≤R\$1.400	94	11,6	717	88,4	811	.8
>R\$1.401	41	11,2	325	88,8	366	
Dado ausente ou desconhecido	3	2,2	51	4,7	54	

O marcador anti-HCV foi o teste mais prevalente, detectado em 69 (2,5%) dos pacientes, seguido do teste ELISA para sífilis em 34 (1,2%) pacientes; VDRL foi $\geq 1/8$ em 10 dos 34 (29,4%) pacientes com ELISA reagente. Anti-HTLV-1/2 foi detectado em 17 (0,6%), HBsAg em 13 (0,5%), anti-*T. cruzi* em 13 (0,5%), e anti-HIV em 8 (0,3%) dos participantes (Tabela 3). Dez pacientes demonstraram evidências de múltiplas infecções: um paciente tinha marcadores para HCV, HIV e HTLV-1/2; dois pacientes apresentaram marcadores para HBV (HBsAg) e HTLV-1/2, dois eram reagentes para HCV e sífilis; um paciente cada foi reagente para HBV e HIV; HCV e HTLV; HCV e *T. cruzi*; sífilis e HTLV-1/2 (dados não demonstrados).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Manifestações clínicas e tratamentos foram associados ao marcador de infecção por HCV na coorte (Tabela 3), mas pouco se associaram às outras infecções. Dentre os pacientes que eram reagentes pelo anti-HCV, 45 (65%) receberam 11 ou mais unidades de concentrados de hemácias, e 46 (67%) relataram cirurgias prévias. A história transfusional, cirurgia prévia, número de admissões hospitalares no ano anterior, uso de analgésicos, uso de antidepressivos, úlceras de perna e sobrecarga de ferro foram associados ao resultado reagente para anti-HCV ($p < .001$).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 3. Características clínicas associadas aos marcadores sorológicos reagentes dentro da coorte de pacientes com doença falciforme no Brasil (n=2.779)								
	HCV + n=69 n (%)	Sífilis + n=34 n (%)	HTLV + n=17 n (%)	HBV + n=13 n (%)	Chagas+ n=13 n (%)	HIV + n=8 n (%)	Qualquer marcador reagente n=144 n (%)	Nega- tivo para os marca- dores n=2.635 n (%)
Antecedente trans- fusional: número de concentrados nos hemocentros	*		†				*	
0	1 (0,2)	6 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	10 (1,9)	512 (98,1)
1-5	8 (1,0)	7 (0,9)	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,4)	1 (0,1)	21 (2,5)	805 (97,5)
6-10	7 (1,9)	4 (1,1)	5 (1,3)	4 (1,1)	3 (0,8)	1 (0,3)	21 (5,4)	369 (94,6)
11-20	15 (5,2)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	23 (7,7)	275 (92,3)
21-60	20 (6,8)	6 (2,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (10,5)	272 (89,5)
61+	10 (4,7)	3 (1,4)	4 (1,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,0)	19 (8,5)	204 (91,5)
Desconhe- cido/dado ausente	8 (0,1)	6 (0,2)	1 (0,1)	1 (7,7)	1 (7,7)	1(12,5)	18 (12,5)	198 (7,5)
Cirurgia prévia	46 (3,9)*	24 (2,1)†	11 (1,0)	10 (0,9)†	10 (0,9)†	6 (0,5)	99 (8,1)*	1.125 (91,9)
Faltas à escola (dias) /faltas ao tra- balho no mês anter- ior (≥6anos de idade)								
0 dias	41 (2,5)	17 (1,1)	10 (0,6)	11 (0,7)	10 (0,6)	6 (0,4)	87 (5,2)	1.573 (94,8)
1-10 dias	21 (3,3)	14 (2,2)	7 (1,1)	1 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,2)	44 (6,6)	622 (93,4)
>10 dias	7 (5,5)	3 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	12 (9,1)	120 (90,9)
Desconhe- cido/dado ausente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (0,4)
Número de admis- sões hospitalares nos anos anteriores	*							
0	41 (2,2)	27 (1,4)	12 (0,6)	7 (0,4)	10 (0,5)	6 (0,3)	98 (5,1)	1.836 (94,9)
1-2	17 (2,5)	6 (0,9)	5 (0,7)	6 (0,9)	3 (0,4)	2 (0,3)	35 (4,9)	674 (95,1)
3+	11 (8,1)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (8,1)	124 (91,9)
Desconhe- cido/dado ausente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,04)
Número de crises vaso-oclusivas	*						†	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

dolorosas com hospitalização no ano anterior								
0	43 (2,0)	29 (1,4)	13 (0,6)	10 (0,5)	10 (0,5)	8 (0,4)	107 (4,9)	2.093 (95,1)
1-2	16 (3,3)	4 (0,9)	4 (0,9)	3 (0,6)	3 (0,6)	0 (0,0)	27 (5,5)	462 (94,5)
3+	10 (11,1)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (11,1)	80 (88,9)
Uso de analgésicos > 30 dias	21 (6,6)*	7 (2,3)	4 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	31 (9,4)†	299 (90,6)
Antidepressivos	12 (11,1)*	2 (2,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	16 (14,3)	96 (85,7)
Necrose Avascular	20 (8,8)	6 (2,8)	2 (1,0)	3 (1,4)	2 (1,0)	0 (0,0)	32 (13,4)*	207 (86,6)
Úlceras de perna	20 (9,5)*	7 (3,5)†	7 (3,5)†	5 (2,6)†	1 (0,5)	0 (0,0)	38 (16,6)*	191 (83,4)
Sobrecarga de ferro atual	17 (6,0)*	5 (1,9)	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	28 (9,6)	264 (90,4)
*p<.0001								
†p<.05								

A tabela 4 demonstra a associação de drogas, álcool e tabagismo com os marcadores sorológicos reagentes entre adultos. Dentre os 68 pacientes adultos reagentes para HCV, 4,4% relataram uso prévio de droga ilícita ($p<.05$), 51,5% dos 34 pacientes reagentes para sífilis referiram tabagismo prévio ($p<.05$) e 18,2% destes eram tabagistas ativos no presente ($p<.05$).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 4. Comportamentos associados aos marcadores sorológicos reagentes na coorte de doença falciforme no Brasil, entre adultos (n=1.231), percentagem por coluna

	HCV	Sífilis	HTLV1 /2	HBV	Chagas (<i>T. cruzi</i>)	HIV	Algum marcador sorológico positivo	Marcador sorológico negativo
	n=68 (%)	n=33 (%)	n=16 (%)	n=11 (%)	n=13 (%)	n=7 (%)	n=138 (%)	n=1.093 (%)
Uso de droga ilícita (prévio)*	3 (4,4) [†]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	12 (1,1)
Maconha (prévio)	5 (7,3)	2 (6,1)	1(6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,8)	68 (6,2)
Ingestão de álcool (prévio)	43 (63,2)	26(78,8)	12(75,0)	8 (72,7)	10 (76,9)	5 (71,4)	99 (71,7)	739 (67,6)
Ingestão de álcool (atual)	9 (13,2)	8 (24,2)	5 (31,2)	3 (27,3)	2 (15,4)	1 (14,3)	27 (19,6)	256 (23,4)
Tabagismo prévio	24 (35,3)	17(51,5) [†]	4 (25,0)	1 (9,1)	8 (61,5) [†]	3 (42,8)	53 (38,4)	279 (25,5)
Tabagismo atual	6 (8,8)	6(18,2) [†]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	12 (8,7)	68 (6,2)
* Maconha excluída. Inclui crack, cocaína, e uso de droga injetável.								
† p<0.05								
p foi calculado comparando-se participantes com resultado positivo e negativo para cada infecção.								

A análise multivariada (Tabela 5) foi calculada somente para as duas infecções mais prevalentes, HCV e sífilis, e foi restrita à população de pacientes adultos (>15 anos) pois somente 5 pacientes <15 anos foram reagentes para alguma das doenças infecciosas. Nós encontramos diferenças relacionadas ao hemocentro, com os pacientes do Hemorio [OR = 5.0; 95% CI (2.1-13.7); p<.001] e Hemope [OR = 3.4; 95% CI (1.3-9.9); p<.01] apresentando maior chance de reatividade para HCV comparativamente ao Hemominas Belo Horizonte, o hemocentro com menor prevalência de HCV. Qualquer relato de transfusão prévia foi associado ao HCV. A maior razão de probabilidade foi observada para pacientes que relataram 21-60 transfusões

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

durante a vida [OR = 21.5; 95% CI (4.0-402.8); $p < .001$], quando comparados aos pacientes com DF sem antecedente transfusional. A tendência de associação entre o aumento do número de transfusões e a reatividade para HCV foi significativa ($p = .03$). Pacientes separados, divorciados ou enviuvados tinham também seis vezes mais risco de ser reagente para HCV em relação aos pacientes solteiros (95% CI 2.4-15.0). O relato de uso prévio de droga ilegal foi também associado a reatividade para HCV [OR = 7.4; 95% CI 1.4-30.1; $p < .02$], assim como o relato de três ou mais hospitalizações para tratamento de dor durante o ano anterior também foi associado a reatividade para HCV [OR = 5.2; 95% CI 1.9-14.5; $p = .002$]. Pacientes de faixa etária mais elevada (≥ 55 anos) tiveram uma razão de probabilidade muito elevada para HCV quando comparados aos pacientes de faixa etária menor (15-24 anos) [OR=112.4; 95% CI 18.7->999.9; $p < .001$]. A análise multivariada para sífilis demonstrou que pacientes ≥ 55 anos tinham maior probabilidade de ser reagentes para sífilis quando comparados aos pacientes de 15-24 anos [OR = 5.8; 95% CI 1.5-22.3; $p = .013$], e as mulheres tinham também maior chance do que os homens [OR = 2.3; 95% CI (1.0-5.5); $p = .041$]. Tabagismo prévio também foi associado a sífilis [OR = 2.7; 95% CI (1.3-5.8); $p = .008$].

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 5. Modelo logístico multivariado para fatores associados a sorologia positiva para HCV e sífilis, demonstrando razão de chances (OR) e 95% de intervalo de confiança (CI)- modelos incluem somente pacientes maiores que 15 anos		
Preditor	Pacientes adultos com hepatite C: Positivo (n=68); Negativo (n=1.088)*	Pacientes adultos com sífilis: Positivo (n=33); Negativo (n=1.090)**
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Hemocentro		
Hemominas BH	Referência	
Hemominas JF	1.6 (0.3-6.3)	
Hemominas MO	2.1 (0.3-10.0)	
Hemope	3.4 (1.3-9.9)	
Hemorio	5.0 (2.1-13.7)	
Antecedente transfusional		
0	Referência	
1-5 unidades	4.1 (0.6-78.7)	
6-10 unidades	6.8 (1.1-133.2)	
11-20 unidades	17.8 (3.1-338.3)	
21-60 unidades	21.5 (4.0-402.8)	
61 ou mais unidades	16.5 (2.7-323.5)	
Dado ausente	11.7 (1.9-228.6)	
Estado civil		
Solteiro (a)	Referência	
Amasiado/ Casado	1.8 (0.9-3.5)	
Separado/ Divorciado/ Viúvo (a)	6.0 (2.4-15.0)	
Uso de droga ilícita (prévio)		
Não	Referência	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Sim	7.4 (1.4-30.1)	
Hospitalizações por dor no ano anterior		
0	Referência	
1-2	1.7 (0.8-3.4)	
3 ou mais	5.2 (1.9-14.5)	
Faixas etárias		
15-24	Referência	Referência
25-34	10.9 (2.1-199.8)	1.4 (0.4-4.2)
35-44	32.7 (6.3-603.0)	4.1 (1.5-13.0)
45-54	51.1 (9.3-956.7)	2.1 (0.5-8.3)
55+	112.4 (18.7->999.9)	5.8 (1.5-22.3)
Gênero autorrelatado		
Masculino		Referência
Feminino		2.3 (1.0-5.5)
Tabagismo prévio		
Não		Referência
Sim		2.7 (1.3- 5.8)

***Na análise multivariada as variáveis a seguir foram consideradas para inclusão: hemocentro, faixa etária, estado civil, antecedente transfusional, uso de droga ilícita (prévio), cirurgia prévia, número de hospitalizações no ano anterior, número de crises vaso-oclusivas dolorosas com hospitalização no ano anterior, uso de analgésicos e antidepressivos durante os últimos 30 dias, sobrecarga de ferro atual, necrose avascular, úlceras de pernas. **Para a análise multivariada de sífilis as seguintes variáveis foram consideradas para inclusão: gênero autorrelatado, faixa etária, tabagismo prévio, tabagismo atual, cirurgia prévia, úlceras de perna.**

2.4 Discussão

Neste estudo, aproximadamente um em cada 20 pacientes com DF apresentaram algum marcador sorológico para as infecções avaliadas. Todas as infecções pesquisadas e causadas por HCV, HBV, HTLV-1/2, *T. cruzi*, sífilis e HIV foram detectadas na coorte. Considerando as duas infecções mais prevalentes na coorte, HCV e sífilis, os resultados sugerem duas formas distintas para a contaminação. HCV foi a infecção mais comumente detectada, com os pacientes mais velhos e que receberam o maior número de transfusões de hemácias durante a vida com a maior chance de ser reagente para HCV. O teste sorológico para HCV foi implementado na rotina de triagem dos hemocentros do Brasil em 1993. Sífilis foi o segundo marcador infeccioso mais comum na nossa coorte. No nosso estudo não avaliamos comportamento sexual de risco que poderiam influenciar a transmissão de doenças infecciosas, mas os métodos atuais de coleta e processamento de hemocomponentes (principalmente a estocagem de hemácias em baixas temperaturas) são eficazes em neutralizar as espiroquetas, impedindo assim a transmissão da doença através da transfusão de sangue (Jayawardena et al., 2018). A via mais provável de aquisição da sífilis entre adultos seria, portanto, através de relação sexual dos participantes da coorte.

A prevalência de HCV de 2,5% na nossa coorte sugere um risco baixo de aquisição desta infecção através de transfusão atualmente. No entanto, os resultados demonstram evidências de diferenças geográficas no risco de aquisição da doença, já que a prevalência sorológica variou de 0,6 a 4,9% entre os hemocentros com pacientes adultos. Estudos anteriores demonstram uma taxa de 1,4-2,5% de prevalência sorológica de

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

HCV na população da América Latina (Kretzer et al., 2014), e 0,9% entre 4.245 profissionais do sexo em 12 cidades do Brasil em 2016 (Ferreira-Junior et al., 2018). Um estudo prévio com 1.415 pacientes adultos com doença falciforme, realizado entre 1995 e 2009 na Bahia, Brasil, demonstrou prevalência de 13,4% de HCV nos pacientes (Neto et al., 2011). Após a introdução das triagens por sorologia e ácido nucléico (NAT) em 2012, as taxas de transmissão de HCV por transfusão caíram significativamente (Benzaken et al., 2018). As diferenças relacionadas aos hemocentros que observamos no nosso estudo estão de acordo com o último boletim de hepatites publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2018 (Benzaken et al., 2018), que relata as taxas de hepatites na população geral brasileira e demonstrou a maior taxa de incidência de hepatite C na região sudeste do país. Um estudo prévio do REDS-II (de Almeida-Neto, Sabino, et al., 2013) publicado em 2013 demonstrou a prevalência de anticorpos para HCV em doadores de sangue, e a prevalência foi maior em Recife do que em Belo Horizonte, assim como neste estudo. O uso de drogas ilícitas não foi frequente na nossa coorte, mas foi um fator de risco significativo de reatividade para HCV. Mesmo assim, associações mais fortes foram detectadas com as faixas etárias mais velhas e história transfusional, o que sugere uma participação maior da transmissão de HCV por transfusão no passado.

Um outro achado interessante do nosso estudo foi a associação entre hospitalizações por dor e a infecção por HCV. Estudos prévios demonstraram que a dor crônica afeta 40 a 70% dos pacientes infectados pelo HCV, principalmente em decorrência da combinação de neuropatia periférica, artrites, fibromialgia e mecanismos

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

imunomediados (Aly Abdel Khalek, El-barbary, Elkalla, & Essa, 2012; Morasco et al., 2014). Nossos resultados são consistentes com essas taxas maiores de dor em pacientes com HCV.

Em relação ao outro marcador mais frequente, estimativas de prevalência de sífilis no Brasil variam muito, conforme a população estudada e o grupo de risco dos participantes; encontramos desde 6% de positividade sorológica na população geral do estado do Pará (Ferreira-Junior et al., 2018), 8,5% em profissionais do sexo ativos na região sul do país (Ferreira-Junior et al., 2018) até 13% de positividade sorológica em moradores de rua de São Paulo (Pinto et al., 2014). O estudo da Bahia de 2011 previamente descrito, com 1.415 pacientes com DF, relatou uma taxa de prevalência de 0,4% de sífilis. No entanto, nesse estudo não há descrição dos testes utilizados para diagnóstico (Neto et al., 2011). Nós encontramos evidências sorológicas de exposição a sífilis na nossa população, mas não pudemos diferenciar os pacientes que tiveram contato com a bactéria no passado ou estavam agudamente infectados. Nossa prevalência de 1,2% entre pacientes com DF é maior do que a prevalência descrita anteriormente, e pode refletir o aumento de transmissão de sífilis no Brasil às custas de exposição a sexo sem proteção (Cerqueira et al., 2017). A chance de ser reativo a sífilis foi duas vezes maior entre pacientes mulheres e quase três vezes maior entre tabagistas, de forma consistente a estudos prévios que relataram que comportamentos como tabagismo pode ser um cofator ou marcador associado a grupos de risco que mantêm relações sexuais sem proteção e com maior número de parceiros sexuais (Guo et al., 2017; Kops et al., 2019; Schabath et al., 2012).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Em nosso estudo, os pacientes com DF apresentaram prevalência de HIV (0.3%) semelhante à da população geral brasileira (0.4%) (Avert, 2017). Uma pequena parcela de pacientes em todas as faixas etárias tinha HIV, provavelmente refletindo exposição sexual, parenteral, e também transmissão vertical da doença. Outros estudos demonstraram taxas de prevalência de 0-11% na população com DF (Bagasra et al., 1998; Owusu, Visser, Nagel, Mens, & Grobusch, 2015). Há poucos estudos na literatura a respeito dos efeitos recíprocos entre DF e HIV, e relatos de casos descrevem menor morbidade e mortalidade nos poucos pacientes avaliados com DF e infectados pelo HIV. Um estudo detectou uma frequência aumentada entre pacientes com DF do alelo mutante CCR5 Δ 32, que protege contra a infecção pelo HIV (Chies & Hutz, 2003), enquanto outros trazem à tona a iniciação sexual possivelmente mais tardia e a menor qualidade de vida sexual entre portadores com DF (Cobo et al., 2013) como causadores de menor exposição ao HIV e possivelmente fatores interferentes para a aquisição da infecção. Também há estudos que identificaram uma resposta imunológica inata diferenciada contra o vírus HIV e a progressão da doença (Nouraie et al., 2012; Owusu et al., 2015). Um estudo recente também sugere interferência do metabolismo de ferro diferenciado e a redução do ferro intracelular em pacientes com DF como um mecanismo de proteção contra a infecção por HIV e replicação viral nos pacientes estudados (Kumari et al., 2016). No entanto, enquanto os mecanismos exatos permanecem desconhecidos, os nossos resultados de baixas taxas de infecção por HIV nos pacientes com DF, ainda que com altas taxas de infecção por HCV, continuam a prover evidências indiretas de baixo risco de transmissão transfusional de HIV entre pacientes com DF.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Infecção por HTLV-1/2 foi mais detectado no Hemope, na região nordeste do país, e esta área é reconhecida como endêmica para este vírus (Catalan-Soares, 2005). A detecção de reatividade para doença de Chagas foi maior no Hemominas Montes Claros, uma área endêmica com infestação recorrente pelo vetor do parasita, o inseto Triatomíneo (barbeiro) que transmite o *Trypanosoma cruzi*, agente causal da doença de Chagas (Dias, 2016 ;Vianna, 2017;Vianna, 2017). Prevalência bem menor de HTLV 1/2 e marcadores para doença de Chagas foi observada em outros hemocentros. Hepatite B foi detectado em 0,5% da coorte, semelhante à estimativa recente de positividade para HBsAg entre 0,5 -1,8% na população geral das regiões onde estão locados os hemocentros (Souto, 2016). HBV foi detectado principalmente entre pacientes mais velhos, refletindo o risco de aquisição de HBV antes da implementação universal da vacinação infantil em 1998 no Brasil (Saúde, 1998).

O nosso estudo tem limitações. Uma das mais importantes é a incapacidade de confirmar definitivamente as infecções que foram transmitidas por transfusão. O ideal seria estimar o ano de infecção e correlacionar esse dado com as datas de transfusão nos pacientes com DF, e também com a adoção de testes de triagem de sangue no Brasil. No entanto, o ano específico de transmissão da infecção é desconhecido entre os nossos pacientes, e não pode ser determinada com precisão para afirmar se ocorreu antes ou após determinada transfusão. Outra limitação é que o tratamento para hepatite C não foi especificamente levantado nos questionários, portanto não podemos incluir as formas de tratamento para HCV na nossa análise, e correlacioná-las com as complicações clínicas. Além dessas limitações, não pudemos diferenciar se as infecções por

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

sífilis eram agudas ou tratadas/ resolvidas. Desta forma, as estimativas de prevalência de sífilis deste estudo não podem ser utilizadas como medida direta de infecção ativa por sífilis na população com DF no Brasil. Uma outra limitação importante foi que a investigação de formas de transmissão e fatores de risco para a aquisição das doenças infecciosas não foi realizada de forma exaustiva. Por exemplo, apesar das informações gerais relacionadas a comportamento de risco terem sido obtidas pessoalmente nas entrevistas, nós não coletamos uma história sexual detalhada da população de adultos participantes no estudo. Nós tentamos através da ferramenta ACASI permitir o relato de comportamentos estigmatizantes dos participantes, mas os comportamentos de risco que avaliamos estão sujeitos a viés de resposta pelos participantes.

2.5 Conclusão

A prevalência da maioria dos marcadores sorológicos de infecções transmitidas por transfusão na população de pacientes com DF deste estudo é semelhante à prevalência da população geral no Brasil. A única exceção seria a prevalência de HCV, que é maior nos pacientes com DF em algumas áreas do país, e demonstrando forte associação com transfusões e outros procedimentos médicos. A prevalência de HCV nos pacientes adultos teve associação com idade e maior número de transfusões de hemácias, enquanto raras infecções foram encontradas em crianças, sugerindo contaminação no passado relacionada à transmissão por transfusão, e melhora na oferta de sangue seguro no Brasil. Nossos resultados de baixas taxas de infecção por HIV nos pacientes com DF, ainda que com altas taxas de infecção por HCV, continuam a prover evidências indiretas de baixo risco de transmissão transfusional de HIV entre pacientes com DF.

Todos esses achados relacionados aos agentes infecciosos pesquisados sugerem padrões epidemiológicos locais determinando as prevalências das diferentes infecções em pacientes com DF, e não há evidências de transmissão por transfusão atualmente.

Capítulo 3 - “Characterization of HIV risks in a Brazilian Sickle Cell Disease population”

(Avaliação de fatores de risco para aquisição de HIV em pacientes portadores de doença falciforme no Brasil)

3.1 Introdução

A pouca literatura atualmente focada na interação entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a doença falciforme (DF) demonstra que o HIV é relativamente raro nesta população. Estudos conduzidos durante as últimas décadas demonstraram de forma consistente a menor prevalência de HIV em pacientes com DF comparativamente a outras populações não portadoras de DF (Agasa et al., 2010; Ide L. E. Y., 2015; Ogunrinde et al., 2005; Owusu et al., 2015), no entanto esses estudos continham poucos participantes, pareamento insuficiente de controles e ausência de aferição de fatores de risco para HIV.

Explicações possíveis para as taxas reduzidas de HIV em DF incluem a inibição da replicação viral do HIV devido ao estado pró inflamatório dos pacientes com DF (Bagasra et al., 1998), influência do antígeno Duffy na capacidade do HIV-1 infectar células hospedeiras dos pacientes DF (He et al., 2008), inibição da transcrição e replicação do HIV-1 secundária à expressão aumentada de ferroportina e menor ferro intracelular (Kumari et al., 2016), ou expressão aumentada do alelo mutante CCR5 Δ 32 (Chies & Hutz, 2003) que promove resistência à infecção pelo HIV. O risco de aquisição do HIV

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

também pode ser modulado pela menor exposição ao HIV, pois alguns estudos prévios demonstraram menor atividade sexual em pequenas amostras de pacientes com DF (Asnani et al., 2014; Cobo Vde et al., 2013; Samuels-Reid et al., 1984). Indivíduos com DF podem sofrer de dor crônica, priapismo e outras condições que potencialmente afetam a saúde sexual dos pacientes (Cintho Ozahata et al., 2019).

Visando avaliar se a aparente baixa prevalência de HIV na DF pode estar relacionada ao tipo de exposição aos fatores de risco para aquisição de HIV nesta população, este estudo comparou o comportamento de risco para aquisição de HIV entre participantes adultos com DF (casos) e controles não portadores de DF pareados para idade, local e nível sócio-econômico. O desfecho principal foi o número de parceiros sexuais durante o ano anterior, comparando-se casos e controles; outros fatores de risco avaliados foram o relato de homem que faz sexo com homem (HSH), número de parceiros sexuais durante a vida, uso de preservativo e outras práticas sexuais, idade da primeira relação sexual, uso de droga injetável (IDU), antecedente de transfusão de sangue, e relação sexual com indivíduo sabidamente HIV positivo ou de alto risco para aquisição de HIV.

3.2 Materiais e Métodos

Este é um estudo caso-controle inserido na fração brasileira do REDS-III, programa multicêntrico financiado pelo *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) dos Estados Unidos da América (EUA); esse programa desenvolve pesquisas em segurança transfusional, disponibilidade de hemocomponentes e impacto transfusional em

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

pacientes acompanhados nos EUA, Brasil, China, e África do Sul. O estudo de coorte com pacientes portadores de DF do REDS-III no Brasil foi desenhado para investigar a patogênese da DF e o impacto da transfusão nas complicações clínicas da doença, e foi uma cooperação entre o *Vitalant Research Institute* em São Francisco, CA e seis hemocentros participantes no Brasil. O *Research Triangle Institute, International*, funcionou como centro coordenador dos dados.

Maiores detalhes dos procedimentos relacionados à coorte de pacientes com DF do REDS-III foram descritos anteriormente (Carneiro-Proietti et al., 2018). Sumariamente, pacientes que compareceram a pelo menos uma consulta nos últimos três anos antes do início do estudo foram aleatoriamente selecionados como recrutáveis. Os hemocentros participantes da coorte maior se localizam nas cidades de Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Juiz de Fora, Montes Claros e Recife. Pacientes foram recrutados em consultas de rotina realizadas entre 2013 a 2015 para a formação da coorte, e as visitas de seguimento se deram no ano de 2018. Esta coorte contém cerca de 2.800 participantes, todos portadores de DF.

Os participantes com DF (casos) desta análise de risco para aquisição de HIV foram selecionados entre os participantes da coorte maior descrita no parágrafo anterior, e esta coorte menor foi constituída somente de adultos (≥ 18 anos) dos três maiores hemocentros, localizados no Rio de Janeiro (Hemorio), Belo Horizonte (Hemominas BH), e Recife (Hemope). Uma lista de todos os pacientes adultos acompanhados nos três hemocentros foi ordenada de forma aleatória e potenciais participantes foram recrutados na ordem de aparecimento na lista. Os nomes da lista foram divididos em blocos de 10

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

participantes a serem contactados simultaneamente, e até seis tentativas de contato foram feitas para cada nome, antes que o recrutamento mudasse para outro bloco de participantes em potencial. Não houve critério de exclusão para os casos, e após o recrutamento destes os controles foram recrutados baseado em pareamento por local, idade (com variação aceitável de ± 5 anos) e nível sócio-econômico. A seleção de casos e controles não foi estratificada por gênero, no entanto monitoramos a quantidade de casos e controles durante o período de recrutamento, visando manter uma distribuição equilibrada entre os participantes.

Familiares e amigos dos pacientes com DF, além de funcionários dos hemocentros foram abordados para identificar eventuais controles. O critério de exclusão para os controles incluía relato de doença falciforme, confirmado por cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

Um questionário contendo perguntas a respeito de comportamento sexual e outros fatores de risco relacionados a infecção por HIV (Anexo B) foi administrado aos participantes, através de um software de pesquisa que permite responder de forma anônima e privativa através de uso de laptop (ACASI- QDS Software, Nova Research Co, Bethesda, MD). Um assistente de pesquisa estava disponível para facilitar o uso do ACASI, como ao inserir respostas às perguntas iniciais do questionário, e também para auxiliar eventuais dificuldades que surgissem durante o andamento do questionário. Mesmo com a presença dos assistentes os participantes podiam ler ou escutar as questões do questionário e responder de forma privativa. O ACASI também permitiu organizar a entrevista de uma forma que o participante pudesse pular questões que não

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

seriam pertinentes a ele (a), conforme o relato ou não de determinado comportamento de risco. Outra vantagem do ACASI também é o uso eletrônico para a obtenção de dados, o que permite a redução de erros nas respostas digitadas.

O ACASI já foi usado anteriormente e validado (Pluhar et al., 2007) na população brasileira para entrevistas relacionadas a comportamentos estigmatizantes, como uso de drogas ilícitas e preferências sexuais através de pesquisas anteriores do REDS, visando a identificação de fatores de risco para HIV entre doadores de sangue (Blatyta et al., 2013; de Almeida-Neto, Goncalvez, et al., 2013; Salomon et al., 2019).

Todos os participantes, casos e controles, foram submetidos ao teste de triagem para HIV Architect Ag/Ab da Abbott; para confirmação de HIV foi utilizado o teste Genscreen ultra HIV Ag/Ab Elisa da Biorad. Todo participante identificado como HIV positivo foi encaminhado para aconselhamento apropriado e tratamento no hemocentro participante.

3.2.1 Aprovação pelos comitês de ética

Autorização para a condução do estudo foi obtida pelo *Institutional Review Board* (IRB) dos EUA, pela Universidade da Califórnia em São Francisco, pelo comitê de ética do centro de coordenação de dados e pelos comitês de ética dos três hemocentros participantes no Brasil, além da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), número de projeto 46981615.0.1001.0065. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento.

3.2.2 Análise estatística

O principal desfecho neste estudo foi o número de parceiros sexuais durante o ano anterior, comparando-se casos (DF) e controles (não-DF). Variáveis categóricas foram apresentadas com frequências e percentagens, e variáveis contínuas com intervalo interquartil (IQR). Variáveis categóricas foram analisadas com teste de qui-quadrado, ou teste exato de Fisher quando apropriado. Variáveis contínuas foram comparadas através do teste U de Mann-Whitney. Variáveis com teste bicaudal com nível de significância <0.05 foram valorizadas. Todas as análises estatísticas foram feitas com SAS 9.4.

3.2.3 Cálculo de tamanho de amostra

Um estudo de simulação foi conduzido para explorar o poder estatístico visando a comparação entre os casos e controles em relação ao principal desfecho, número de parceiros sexuais durante o ano anterior. Assumimos que os participantes seriam classificados em três grupos de atividade sexual: 0 (grupo sem atividade sexual), 1-2 (grupo de atividade baixa) ou ≥ 3 parceiros (grupo de alta atividade) no ano anterior, visando produzir uma distribuição nominal de três níveis. A distribuição presumida entre os controles foi baseada em um estudo prévio do REDS-II sobre doadores de sangue HIV negativo no Brasil (Patavino et al., 2012), que identificou uma distribuição de 6,3% no grupo sem atividade sexual, 86,6% grupo de atividade baixa e 7,1% grupo de alta atividade. Considerando o estudo de Samuels-Reid e colaboradores (Samuels-Reid et al., 1984), que investigaram mulheres com DF e controles não-DF e que demonstrou que 39% dos participantes DF eram sexualmente ativos, comparado a 81% dos controles,

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

presumimos que as diferenças de ordem de magnitude de 11%, 88% e 1% (0, 1-2, ≥ 3 parceiros, respectivamente) nos casos comparados a distribuição presumida dos controles de 6.3%, 86.6% e 7.1% seria razoável. Como um poder de 80% seria obtido com aproximadamente 150 participantes por grupo considerando a distribuição mencionada, este número foi escolhido como tamanho da amostra e também foi considerado viável financeiramente. Na Tabela 6 seguem os resultados de simulação de poder estatístico para determinação do tamanho da amostra:

Tabela 6. Simulações de poder estatístico para cálculo de tamanho de amostra

Distribuição nos casos	Poder			
	100 por grupo	150 por grupo	200 por grupo	250 por grupo
15/85/0	0.92	0.99	0.995	
15/84/1	0.76	0.92	0.98	
15/83/2	0.63	0.825	0.92	
15/82/3	0.53	0.72	0.86	
15/81/4	0.475		0.80	0.885
15/80/5	0.415		0.75	0.835
15/79/6	0.42		0.715	0.818
15/78/7	0.41		0.725	0.83
14/86/0	0.90	0.99	0.995	
14/85/1	0.705	0.89	0.965	
14/84/2	0.58	0.775	0.89	0.95
14/83/3	0.47		0.79	0.885

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

14/82/4	0.405		0.71	0.81
14/81/5	0.37		0.66	0.765
14/80/6	0.355		0.65	0.75
14/79/7	0.355		0.645	0.74
13/87/0	0.89	0.99	>0.995	
13/86/1	0.665	0.87	0.95	
13/85/2	0.53	0.725	0.85	0.925
13/84/3	0.395		0.73	0.830
13/83/4				0.745
13/82/5				0.66
13/81/6				0.610
13/80/7				0.625
12/88/0	0.86	0.985	>0.995	
12/87/1	0.635	0.83	0.93	
12/86/2	0.465	0.655	0.80	0.89
12/85/3	0.35		0.65	0.755
12/84/4				0.625
12/83/5				0.55
12/82/6				0.505
12/81/7				0.505
11/89/0	0.84	0.98	>0.995	
11/88/1	0.585	0.80	0.91	
11/87/2	0.425	0.595	0.76	0.855
11/86/3				0.69

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

11/85/4				0.54
11/84/5				0.425

3.3 Resultados

Foram inclusos 2.793 participantes (1.234 adultos) na coorte de DF do REDS-III no Brasil. O número de adultos identificados como elegíveis nos três hemocentros participantes neste projeto foram 427 no Hemominas, 352 no Hemorio, e 313 no Hemope. Sete pacientes contactados não aceitaram participar no estudo, enquanto 63 pacientes do Hemominas, 40 do Hemorio e 50 do Hemope consentiram em participar. Um paciente não completou o questionário.

A avaliação da exposição a fatores de risco para a aquisição de HIV entre os 152 casos e 154 controles selecionados aleatoriamente da coorte inicial está descrita na Tabela 7. O número de controles não é exatamente igual ao de casos pois dois hemocentros recrutaram dois controles no exato momento no qual o recrutamento de casos foi finalizado.

A maioria dos casos (41,4%) e controles (37,7%) pertence ao Hemominas, seguido do Hemope e Hemorio. Casos (52,0%) e controles (55,8%), são do gênero feminino em sua maioria e completaram ensino fundamental/ ensino médio (81,6% dos casos e 79,2% dos controles); declararam cor da pele parda (52,0% dos casos e 54,6% dos controles). Do total, 24% dos controles e 10,5% dos casos se declaram brancos ($p < .001$). A faixa etária mais prevalente entre casos e controles compreende indivíduos entre 25

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

e 45 anos, sendo a maioria dos casos solteira (49,3%) enquanto a maioria dos controles é casada (36,4%). Entre os casos, quase um terço (28,3%) dos participantes declarou nunca ter trabalhado ou estar desempregado, versus 7,8% dos controles ($p<.001$). Em ambos os grupos a renda familiar declarada pela maioria dos participantes foi de até R\$1.400,00 (69,7% dos casos e 63% dos controles).

Tabela 7. Dados demográficos de casos com DF e controles não-DF

	Pacientes com DF (casos=152)		Participantes não-DF (controles=154)		p
Hemocentro	n	coluna%	n	coluna%	
Hemope	50	32,9	50	32,4	.7
Hemorio	39	25,7	46	29,9	
Hemominas	63	41,4	58	37,7	
Gênero autorelatado					
Masculino	73	48,0	68	44,2	.5
Feminino	79	52,0	86	55,8	
Escolaridade					
Nunca foi à escola	2	1,3	0	0,0	.3
Fundamental/ Ensino médio	124	81,6	122	79,2	
Supletivo/Escola técnica	8	5,3	14	9,1	
Bacharelado/Mestrado ou Doutorado	18	11,8	18	11,7	
Cor da pele autodeclarada					

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Branca	16	10,5	37	24,0	<.001
Preta	53	34,8	26	16,9	
Indígena	1	0,7	1	0,6	
Parda	79	52,0	84	54,6	
Desconhecida	1	0,7	0	0,0	
Outra	2	1,3	6	3,9	
Faixa etária					
18 a <25 anos	32	21,0	27	17,6	.8
25 a <35 anos	49	32,2	44	28,8	
35 a <45 anos	45	29,6	51	33,3	
45 a <55 anos	19	12,5	24	15,7	
>55 anos	7	4,6	7	4,6	
Estado civil					
Solteira (o)	75	49,3	56	36,4	.1
Casada (o)	40	26,3	58	37,7	
Divorciada (o)/ Viúva (o)	12	7,9	13	8,4	
Amasiada (o)	25	16,5	27	17,5	
Ocupação					
Nunca trabalhou / desempregado	43	28,3	12	7,8	<.001
Atualmente empregado	109	71,7	142	92,2	
Renda mensal					
< R\$1.400	106	69,7	97	63	.6
R\$1.401- R\$6.000	43	28,3	51	33	
> R\$6.000	3	2,0	5	3,3	
Desconhecida	0	0,0	1	0,7	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Todos os casos foram negativos para o teste de HIV. Um controle apresentou teste de triagem positivo para HIV, e o diagnóstico foi confirmado em testes confirmatórios posteriores. O teste HPLC confirmou que entre os controles não havia nenhum portador de DF, no entanto identificamos 37 portadores de traço falciforme (HbS) e dois portadores de traço para Hemoglobinopatia C (HbC) (dados não estão demonstrados nas tabelas).

Não houve diferença entre casos e controles em relação ao principal desfecho, com os dois grupos apresentando uma média de um parceiro sexual no ano anterior (p.8). A maioria dos participantes (70,4% dos casos e 77,3% dos controles) relataram 1-2 parceiros sexuais, com poucos participantes relatando nenhum parceiro (15,1% dos casos e 10,4% dos controles) ou três ou mais parceiros (12,5 % dos casos e 11,0% dos controles) (Tabela 3). O número médio de parceiros durante toda a vida foi de três para casos e controles. A maioria dos participantes relatou ser heterossexual (87,5% dos casos e 89,6% dos controles) e o relato de parceiros sexuais do mesmo sexo não foi diferente entre os dois grupos. A idade do participante na primeira relação sexual foi maior entre os casos do sexo feminino comparado aos controles (20 anos *versus* 17.5 anos; p.001). O número de relações sexuais vaginais e anais e uso de preservativo durante a relação sexual não foi diferente entre casos e controles do sexo feminino. Relação sexual anal receptiva e insertiva, e uso de preservativos entre participantes do sexo masculino também foi semelhante entre os dois grupos (Tabela 8).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 8. Fatores de risco relacionados ao sexo para aquisição de HIV entre participantes da coorte com doença falciforme

	Pacientes com DF (casos=152)		Participantes não-DF (controles=154)		p
Principal desfecho	n/média	%	n /média	%	
Número de parceiros sexuais no ano anterior(12 meses)					
- 0	23	15,1	16	10,4	.3
- 1-2	107	70,4	119	77,3	
- 3 ou mais	19	12,5	17	11,0	
Não sei/ não quero responder	3	2,0	2	1,3	
	n/media	IQR	n/media	IQR	
Número de parceiros sexuais no ano anterior (12 meses)	1	(1-1)	1	(1-1)	.8
Desfechos secundários					
Número de parceiros durante toda a vida	3	(1-9)	3	(1-8)	.8
Número de parceiras do sexo feminino durante toda a vida (somente para participantes do sexo masculino)	5.5	(3-14)	5	(3-15)	.9
Idade da primeira relação sexual com mulher (somente para participantes do sexo masculino)	18	(16-19)	17	(15-19)	.1

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Número de parceiros do sexo masculino durante toda a vida (somente para participantes do sexo masculino)	0	(0-0)	0	(0-0)	.3
Idade da primeira relação sexual com homem (somente para participantes do sexo masculino)	20	(16-29)	15	(13-18)	.1
Número de parceiros do sexo masculino durante toda a vida (somente para participantes do sexo feminino)	2	(1-5)	2	(1-3)	.1
Idade da primeira relação sexual com homem (somente para participantes do sexo feminino)	20	(17-22)	17,5	(16-19)	.001
Uso de preservativo durante sexo vaginal (somente participantes do sexo feminino)	n/média	%	n/média	%	
-Nunca	17	29,8	18	25,7	.8
-Às vezes	26	45,6	36	51,4	
-Sempre	14	24,6	16	22,9	
Número de relações sexuais anais nos últimos 12 meses (somente participantes do sexo feminino)					
-Nenhuma	64	81,0	58	67,4	.08
-1 a 3 vezes	12	15,2	17	19,8	
-4 a 10 vezes	3	3,8	4	4,7	
-Mais de 10 vezes	0	0,0	5	5,8	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

-Não sei / não quero responder	0	0,0	2	2,3	
Uso de preservativo durante sexo anal (somente participantes do sexo feminino)					
-Nunca	7	46,7	17	60,7	.7
-Às vezes	6	40,0	8	28,6	
-Sempre	2	13,3	3	10,7	
Número de relações sexuais anais insertivas nos últimos 12 meses (somente participantes do sexo masculino)					
-Nenhuma	47	64,4	41	60,3	.8
-1 a 3 vezes	11	15,1	15	22,1	
-4 a 10 vezes	9	12,3	6	8,8	
-Mais de 10 vezes	5	6,8	5	7,3	
-Não sei / não quero responder	1	1,4	1	1,5	
Uso de preservativo durante sexo anal insertivo					
-Nunca	9	34,6	7	25,9	.9
-Às vezes	12	46,1	13	48,2	
-Sempre	5	19,2	6	22,2	
-Não sei / não quero responder	0	0,0	1	3,7	
Número de relações sexuais anais receptivas durante os últimos 12 meses					

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

(somente participantes do sexo masculino)					
-Nenhuma	70	95,9	63	92,7	.3
-1 a 3 vezes	2	2,7	2	2,9	
-4 a 10 vezes	0	0,0	0	0,0	
-Mais de 10 vezes	1	1,4	0	0,0	
-Não sei / não quero responder	0	0,0	3	4,4	
Uso de preservativo durante sexo anal receptivo (somente participantes do sexo masculino)					
-Nunca	1	33,3	1	20,0	.7
-Às vezes	1	33,3	0	0,0	
-Sempre	1	33,3	2	40,0	
-Não sei / não quero responder	0	0,0	2	40,0	
Orientação sexual					
-Heterossexual	133	87,5	138	89,6	.6
-Bissexual	5	3,3	4	2,6	
-Gay/lésbica ou homossexual	2	1,3	5	3,2	
-Outra	7	4,6	4	2,6	
-Não sei / não quero responder	5	3,3	3	2,0	
Parceiros que são homens que fazem sexo com homens					
-Sim	1	1,4	2	2,9	.6

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

-Não	72	98,6	66	97,1	
Parceiras que são mulheres que fazem sexo com mulheres					
-Sim	3	3,8	2	2,3	.7
-Não	76	96,2	84	97,7	

Relação sexual com uma pessoa sabidamente portadora de HIV ou com comportamento de risco para HIV (IDU, HSH, antecedente de transfusão de sangue) não foi diferente entre casos e controles (dados não estão demonstrados nas tabelas).

Os casos com DF receberam mais transfusões de sangue (83,5% vs. 5,2%, $p<.001$) e relataram maior prevalência de cirurgia prévia (69,7% dos casos vs. 52% dos controles, $p.001$), além de mais tratamentos com acupuntura (9,9% vs. 1,3%, $p<.001$) quando comparados aos controles (Tabela 9).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 9. Outros fatores de risco para aquisição de HIV entre participantes da coorte com doença falciforme

	Pacientes com DF (casos=152)		Participantes não-DF (controles=154)		p
	Média	IQR	Média	IQR	
Número de transfusões prévias	8	2-15	1	1-1	<.001
	Sim	%	Sim	%	
Recebeu transfusão de sangue	127	83,5	8	5,2	<.001
Transplante prévio	1	0,7	0	0,0	.5
Cirurgia prévia	106	69,7	80	52,0	.001
Extração dentária prévia	126	82,9	119	77,3	.2
Filho (a) de mãe HIV positivo	0	0,0	1	0,6	.7
Amamentado (a) por mulher HIV positivo	1	0,7	0	0,0	.1
Três ou mais dias na prisão	2	1,3	2	1,3	.99
Tratamento com acupuntura prévio					
-Sim	15	9,9	2	1,3	<.001
-Não sei/ não quero responder	2	1,3	0	0,0	
Número de tatuagens					
-0	130	85,5	129	83,8	.3
-1 a 2	13	8,5	20	13,0	
-3 ou mais	8	5,3	5	3,2	
Onde a tatuagem foi feita (a mais recente)					
-Local de tatuagem	18	81,8	14	56,0	.06

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

-Em casa, casa de um amigo, ou em festa/ show	4	18,2	11	44,0	
Piercings de orelha ou no corpo					
-1 ou 2	19	12,5	10	6,5	.1
-3 ou mais	4	2,6	2	1,3	
Trabalha em contato com pessoas e fluídos corporais	10	22,7	38	36,9	.2
Ferimento com agulha ou material penetrante	9	20,4	20	19,4	.8
Secreções humanas que tiveram contato com olhos, boca ou nariz	1	2,3	9	8,7	.3

Maior proporção de casos com DF relatou não ingerir álcool (59,9%) quando comparados aos controles (42,2%, p.006). Nenhum dos casos e somente um dos controles referiu uso de drogas injetáveis, e não houve diferença significativa entre o uso de outras drogas ou compartilhamento de agulhas entre as duas populações (Tabela 10).

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 10. Uso de álcool, drogas não injetáveis e injetáveis entre casos e controles da coorte com doença falciforme

	Pacientes com DF (casos=152)		Participantes não- DF (contro- les=154)		p
	n	%	n	%	
Ingestão de álcool					
-Nunca	91	59,9	65	42,2	.006
-1-3 vezes por mês ou menos	45	29,6	52	33,8	
-1-2 vezes por semana	11	7,2	23	14,9	
-3-6 vezes por semana	5	3,3	11	7,1	
-Todo dia	0	0,0	3	2,0	
	n/mé- dia	IQR	n/mé- dia	IQR	
Número de doses de álcool	3	2-5	3	2-6.5	.9
Uso de qualquer droga ilegal não inje- tável	25	16,4	19	12,3	.3
Compartilhamento de canudos ou ca- chimbos com outra pessoa					
-Nunca	10	40,0	9	47,4	.7
-Às vezes	11	44,0	9	47,4	
-Sempre	3	12,0	1	5,2	
-Não sei/ não quero responder	1	4,0	0	0,0	
Uso de droga ilegal injetável	0	0,0	1	0,6	.9
Tipo de droga ilegal utilizada					
-Cocaína	0	0,0	1	100,0	‡
-Cogumelos	1	4,0	1	5,3	.8
-LSD	0	0,0	3	15,8	.07
-Outro	4	16,0	1	5,3	.4
Compartilhamento de agulhas ou se- ringas para injetar substâncias não prescritas por profissional de saúde	1	4,2	1	4,3	.99
*As colunas não somam 100% porque muitos participantes declararam uso de mais de um tipo de droga					
‡ Somente um participante declarou uso de cocaína; não há observações suficientes para calcular o p					

3.4 Discussão

Este estudo buscou determinar se há diferença na exposição a fatores de risco para aquisição de HIV entre pessoas com DF e população sem DF semelhante, o que poderia explicar a baixa prevalência de HIV entre portadores de DF. Nós não encontramos diferenças entre pacientes com DF e controles em relação ao número de parceiros sexuais (durante toda a vida ou no último ano) e também não encontramos diferença em outros fatores de risco importantes como HSH, IDU ou relação sexual com pessoa sabidamente portadora de HIV ou de alto risco para aquisição de HIV.

Pelo que sabemos, este é o maior estudo para quantificar a exposição a fatores de risco para aquisição de HIV na população com DF. Além disso, tanto a atividade sexual, os fatores de risco para HIV e o uso de álcool e drogas foram estudados detalhadamente nos participantes. Dois estudos menores já analisaram os fatores de risco relacionados à exposição sexual em pacientes com DF. Um avaliou 52 pacientes do sexo feminino e 80 controles do sexo feminino sem DF, em 1984, e demonstrou que as participantes com DF eram propensas a ser sexualmente menos ativas e ter a primeira relação sexual mais tardiamente do que os controles (Samuels-Reid et al., 1984). Um outro estudo realizado na Jamaica com 120 adolescentes portadores de DF comparados a população geral de adolescentes não encontrou diferença na qualidade das relações sexuais entre portadores de DF e controles, mas relatou que a primeira relação sexual entre participantes do sexo feminino com DF ocorreu mais tardiamente do que os controles do sexo feminino (Asnani et al., 2014). Esses dois estudos não diferenciaram

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

parceiros do sexo feminino vs. masculino. De acordo com o relatado anteriormente pelos dois estudos, nós encontramos a iniciação sexual com parceiro do sexo masculino mais tardia entre pacientes com DF do que controles sem DF.

Os pacientes com DF deste estudo relataram prevalência semelhante de compartilhamento de cachimbos e agulhas comparado aos controles, mas demonstraram menor ingestão de álcool. Este achado contrasta com o estudo da Jamaica que identificou uma maior proporção de adolescentes com DF que ingeriram álcool comparado aos controles não-DF (Asnani et al., 2014). Nenhum dos nossos pacientes com DF relataram uso de drogas injetáveis, consistente com o estudo da Jamaica.

Como esperado, os nossos pacientes com DF foram mais expostos a transfusões de hemácias do que os controles. No entanto, o risco de aquisição de HIV por transfusão é extremamente raro com as técnicas atuais de triagem do sangue de doadores para HIV. O risco residual de transmissão de HIV por transfusão é de aproximadamente 4,2 em 1 milhão de transfusões com as estratégias atuais de testes no Brasil (Sabino et al., 2012). Nós acreditamos que a exposição aumentada dos pacientes com DF a cirurgias e tratamentos com acupuntura não aumentaram o risco de aquisição de HIV (de Almeida Neto et al., 2007), pois esses procedimentos são realizados de acordo com normas sanitárias e com equipamento estéril nas unidades de tratamento médico (ANVISA, 2018). A maior exposição a acupuntura entre os casos foi atribuída ao controle da dor associado a técnica na população com DF.

Apesar da nossa população de casos e controles ter perfil demográfico semelhante, uma diferença importante foi que quase 1/3 dos pacientes com DF não estava trabalhando. Esse achado é compatível com outros estudos anteriores dos EUA, Brasil

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

e outros países que relataram taxas de desemprego de 25-81% entre adultos com DF (Sanger et al., 2016; Williams, Silva, Cline, Freiermuth, & Tanabe, 2018). As consultas médicas e hospitalizações frequentes, assim como as crises de dor contribuem para as faltas ao trabalho, e aventamos se as alterações neurocognitivas associadas à doença poderiam também contribuir para esse achado de desemprego (Freitas et al., 2018).

O nosso estudo tem limitações. Apesar de casos e controles serem semelhantes em muitos aspectos, houve diferenças nas taxas de desemprego (maior entre os casos com DF) e cor da pele autodeclarada (mais provável de ser preta ou parda entre os casos com DF), o que pode ter causado um viés na análise. Estudos anteriores demonstraram maior prevalência de HIV em pessoas com menor nível sócio-econômico e populações não brancas (An, Prejean, McDavid Harrison, & Fang, 2013). No entanto, a renda mensal não foi diferente entre os dois grupos, talvez pelo auxílio-doença e outros benefícios sociais ofertados aos casos com DF, então o desbalanço entre a cor da pele autodeclarada não causou alteração na conclusão do nosso estudo de exposição semelhante a fatores de risco para aquisição de HIV entre casos com DF e controles não-DF. Uma limitação adicional é que não podemos afirmar que os dados obtidos em relação a uso de drogas e álcool são verdadeiros, pois esses hábitos foram autodeclarados e é possível que os participantes não se sentissem confortáveis admitindo essas práticas, entretanto esta limitação é comum a todos os estudos que avaliam estes hábitos. Por outro lado, o uso do ACASI retira o viés do pesquisador, o que potencialmente permite respostas mais sinceras em perguntas mais estigmatizantes.

Nós escolhemos estudar o risco de aquisição de HIV entre portadores de DF pois estudos durante as últimas décadas vêm demonstrando menor prevalência de HIV em

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

DF comparativamente à população não portadora de DF (Agasa et al., 2010; Ide L. E. Y., 2015; Ogunrinde et al., 2005; Owusu et al., 2015), e o mecanismo associado a essa prevalência aparentemente baixa ainda é desconhecido. Não sabemos se está relacionado a menor exposição aos fatores de risco para aquisição de HIV entre população com DF, ou alguma habilidade relacionada à fisiopatologia da DF em limitar a transmissão de HIV e/ou a sua progressão. Dados que fortalecem a última hipótese incluem um levantamento sobre altas hospitalares conduzido nos EUA, incluindo dados de afro-americanos, e que demonstrou um baixo risco de ocorrer a associação entre HIV e comorbidades relacionadas à DF, o que não foi encontrado com DF e HCV, que apresenta fatores de risco semelhantes para aquisição (Nouraie et al., 2012). Adicionalmente, outros estudos sugeriram melhores desfechos do HIV em pacientes com DF. Um estudo prévio dos EUA comparou 18 pacientes com DF e HIV positivos a 36 pacientes não-DF portadores de HIV. Casos e controles foram pareados para idade, raça e gênero (Bagasra et al., 1998). Oito dos 18 (44%) casos com DF foram considerados não progressores de longa data (LTNP), enquanto no grupo controle cinco dos 36 (13.9%) eram LTNP, com seguimento médio por 10 anos ($p=0.0193$). AIDS foi a causa de óbito em cinco dos 18 (23%) pacientes portadores de HIV e DF, enquanto no grupo controle a AIDS foi a causa de óbito em 22 dos 36 (61%) participantes somente com HIV. O nosso grupo recentemente investigou a epidemiologia da transmissão do HIV através da revisão retrospectiva dos dados do *“Transfusion Safety Study”* (Kelly et al., 2019) visando comparar o status sorológico para HIV entre participantes com DF e pacientes com outras anemias congênitas que eram expostos de forma rotineira a hemocomponentes durante o período de alto risco para aquisição de HIV antes da implementação de testes específicos

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

de triagem (Busch et al., 1996). Pacientes com anemia congênita que não DF apresentaram maior risco de aquisição de HIV comparado aos pacientes com DF (OR 13.1; 95%CI 1.6-108.9).

Hipóteses e mecanismos biológicos testados que poderiam explicar a associação da fisiopatologia da DF e seu impacto no HIV incluem a inibição da replicação viral através de mudanças imunológicas e do componente pró-inflamatório da DF, diferença na expressão quantitativa de receptores para HIV (He et al., 2008) ou a expressão de alelos que promovam resistência dos receptores a infecção pelo HIV (Chies & Hutz, 2003) em populações com DF. Kumari et al. recentemente demonstraram, *in vitro*, infectividade por HIV diminuída em células T de pacientes com DF. O trabalho deles demonstrou que o aumento da exportação de ferro pela ferroportina pode restringir a infecção por HIV nos pacientes com DF através da expressão aumentada de SAMHD (*“sterile alpha domain and histidine-aspartic domain containing protein-1”*).

3.5 Conclusões

Nossos resultados demonstram que casos com DF e controles apresentam comportamentos de risco semelhantes para aquisição de HIV; estes achados reforçam a possibilidade de que pacientes com DF possam estar “protegidos” da infecção pelo HIV devido às características inerentes à fisiopatologia da doença falciforme. Mais estudos relatando a prevalência de HIV e a interação com DF são necessários para esclarecer a

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

relação entre as duas doenças. Identificar o mecanismo relacionado a potencial resistência ao HIV seria crucial para pacientes com DF, como também poderia auxiliar no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para tratamento de ambas as doenças.

Capítulo 4- Conclusão geral da dissertação

Nos estudos apresentados buscamos conhecer mais profundamente a interação entre doença falciforme e HIV. Identificamos uma prevalência de HIV entre pacientes com DF semelhante à da população geral no Brasil. Estimamos a prevalência de HIV entre a população geral no Brasil de 0,4% (Saúde, 2014) , e entre os pacientes com DF avaliados no primeiro estudo de 0,3%. Em nosso estudo anti-HCV foi o marcador sorológico mais prevalente principalmente nas faixas etárias maiores, achado provavelmente relacionado à exposição destes pacientes a transfusão de sangue e componentes antes da triagem obrigatória para o HCV em 1993. Mais estudos devem buscar a prevalência de HIV entre portadores de DF no mundo, visando estabelecer se a prevalência da infecção é realmente menor nessa população como indicam alguns estudos previamente citados.

Considerando ainda a possível menor prevalência de HIV entre portadores de doença falciforme, buscamos avaliar se a exposição aos fatores de risco para aquisição de HIV seria menor entre portadores de DF, o que potencialmente explicaria a menor prevalência de HIV mencionada. Como não encontramos diferenças nos fatores de risco para HIV pesquisados em pacientes com DF e controles, se houver algum mecanismo protetor contra a infecção pelo HIV, este potencialmente está associado à própria fisiopatologia da doença falciforme.

ANEXOS

Anexo A: Projeto de pesquisa aprovado pela CAPPesq

Objetivo D: Caracterização do risco de aquisição de HIV e prognóstico da doença em população brasileira de portadores de Doença Falciforme (DF) e comparação do prognóstico entre população falciforme HIV soropositiva e negativa.

1. Contexto

Há dados limitados na literatura a respeito do HIV na população portadora de Doença Falciforme (DF), apesar dos artigos publicados demonstrarem que o HIV é relativamente raro nesta população. A maioria dos estudos nas últimas décadas tem demonstrado de forma consistente uma prevalência menor de HIV em DF comparativamente a população não portadora de DF [1-5], apesar de esta relação não ter sido encontrada em um estudo [6] (estudos demonstrados na Tabela 1). Outros estudos que investigaram a relação entre HIV e DF relataram prevalência de 0-11%, mas sem população controle [3, 7-15].

Tabela 1: Estudos que Relatam a Prevalência Positiva de HIV em DF

Publicação Ano/Autor	População DF HIV+	População não-DF HIV+
1989 Waweru [1]	0 de 198 crianças DF transfundidas	3 de 54 (7.4%) crianças não-DF transfundidas no mesmo hospital e período
1990 Castro[4]	0 de 88 adultos DF com ao menos 1 transfusão previa	Nenhum paciente no artigo Discussão cita 70-80% HIV+ nos pacientes hemofílicos transfundidos no mesmo período como comparativo
1992 Waweru [2]	1 de 44 (2.3%) crianças DF transfundidas	3 de 4 (75%) crianças não-DF transfundidas no mesmo hospital e período

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

2010 Batina Agasa [3]	1 de 140 (0.7%) crianças e adultos DF transfundidos	184 de 3390 (5.4%) doadores de sangue da mesma comunidade
2012 Nouraie [5]	<p>Diagnostico de alta como HIV e DF</p> <p>51 de 3370 (1.5%) 1997 - 2003</p> <p>43 de 3147 (1.4%) 2004 – 2009</p>	<p>Diagnostico de alta como HIV sem DF</p> <p>7726 de 222449 (3.3%) p<0.0001 1997 - 2003</p> <p>6030 de 194465 (3.1%) p<0.0001 2004 – 2009</p>
1988 Ouattara[6]	15 de 67 (22.4%) crianças DF transfundidas	<p>49 de 500 (9.8%) doadores de sangue</p> <p>2 de 320 (0.62%) crianças não-DF transfundidas</p>

Além da prevalência mais baixa relatada de HIV em DF, dois estudos descreveram o prognóstico de HIV nesta população. Godeau et al identificaram 8 HIV+ de 283 (2.8%) adultos DF investigados e relataram que 0 dos 8 progrediram para AIDS, mesmo sem tratamento antirretroviral (ART), com uma media de seguimento de 4.6 anos [16]. Bagasra et al compararam 18 pacientes HIV+ DF (todos pacientes HIV+ identificados em 5 Centros Americanos de DF) a 36 controles não-DF HIV+ pareados para idade, raça e gênero. Eles relataram que 8 dos 18 (44%) casos DF eram não-progressores de longa data (LTNP= assintomáticos com baixa carga viral e CD4>500/mm sem ART por ao menos 10 anos) comparados a 5 dos 36 (13.9%) LTNP em controles com uma media de seguimento de 10 anos (p=0.0193). Óbito secundário a AIDS ocorreu em 5 de 18 (23%) pacientes HIV+ DF versus 22 de 36 (61%) dos controles HIV+ [17]. Ha também a descrição de um caso de resolução espontânea de nefropatia associada ao HIV em um paciente DF que não foi tratado para HIV [18]. A nefropatia associada ao HIV é tipicamente uma doença de prognóstico ruim, e resolução espontânea na ausência de ART nunca foi relatada. Mecanismos especulados para a menor prevalência de HIV e/ou progressão em DF incluem a inibição de replicação do HIV devido a mudanças imunológicas e o componente pro-inflamatório da fisiopatologia do DF, assim como mudanças no metabolismo do ferro[5]. Estes mecanismos aventados, até onde sabemos, não foram testados. Chies et al relataram que 5.1% de 79 pacientes DF demonstraram o alelo CCR532 que confere resistência contra HIV1

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

comparativamente a 1.3% de 112 controles saudáveis pareados para raça [19]. Outros estudos para confirmar este ou outros marcadores genéticos de resistência ao HIV em DF não foram realizados.

Limitações aos estudos que demonstram prevalência menor de HIV em DF incluem o número reduzido de casos nos estudos, pareamento insuficiente de população controle e ausência de medida de fatores de risco para aquisição de HIV em populações DF. Além da possibilidade de risco aumentado de aquisição de HIV pelas transfusões, que atualmente é extremamente rara, o risco para HIV em DF pode ser modulado pela maturação sexual tardia nestes pacientes, devido ao início mais tardio de relações sexuais e talvez comportamento de menor risco. Um questionário de 1984 entregue a 52 pacientes falciformes do sexo feminino e 80 controles demonstrou que 39% dos casos com DF eram sexualmente ativos, comparado a 81% dos controles, e a idade média na primeira relação sexual era de 17.7 anos nos pacientes DF versus 17.0 anos na população controle [20]. Avaliações mais atualizadas e amplas do risco para HIV nesta população não foram realizadas.

Apesar de a literatura descrita indicar que a DF pode atenuar a infecção pelo HIV e/ou a progressão da doença, uma revisão recente sugere que o HIV pode agravar a DF [21]. Ambos HIV e DF são fatores de risco independentes para doenças como acidente vascular cerebral, necrose avascular, hipertensão pulmonar e infecções. É possível que o HIV e DF interajam para aumentar as chances dessas complicações nos pacientes falciformes. Uma revisão da Nationwide "Inpatient Databases of the Healthcare Cost and Utilization Project" dos Estados Unidos demonstrou que crianças hospitalizadas com DF e HIV têm risco aumentado para infecção bacteriana e sepse do que aqueles somente com DF [22]. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer a interação entre as duas doenças, e os efeitos que possam impactar o prognóstico clínico da DF. O objetivo principal deste estudo é comparar os fatores de risco para HIV entre pacientes DF (casos) e controles não-DF pareados para a idade. Os objetivos secundários são descrever o prognóstico do HIV em DF e comparar o prognóstico da DF entre pacientes HIV positivo e negativo.

2. Objetivos

Objetivo principal: Comparar os fatores de risco para HIV entre pacientes DF e controles não-DF.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Objetivos secundários:

2a: Descrever o prognóstico do HIV em pacientes DF soropositivos para HIV.

2b: Comparar o prognóstico da DF entre pacientes falciformes HIV+ e HIV-.

3. Abordagem geral

Este projeto faz parte do programa de pesquisa “Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study” (REDS)-III. O REDS-III é um programa de pesquisa multicêntrico fomentado pelo “National Heart, Lung, and Blood Institute”, localizado nos Estados Unidos da América (EUA), e conduzido também no Brasil, China e África do Sul. Os objetivos do REDS-III são assegurar a prática segura de medicina transfusional e banco de sangue através de estratégias abrangentes que envolvam a pesquisa clínica de forma básica e transmissível. Um projeto de pesquisa em andamento pelo REDS-III localizado no Brasil é o desenvolvimento de estudo com coorte de pacientes DF. Os objetivos deste estudo coorte são caracterizar o prognóstico dos pacientes DF, a utilização de sangue, e determinantes genéticos de aloimunização na população falciforme brasileira, e desenvolver estudos focados em transfusão e prognóstico de HIV nesta coorte. Todas as aprovações necessárias no Brasil e EUA foram obtidas em 2013 e o recrutamento na coorte começou em Novembro do mesmo ano. A infraestrutura do REDS-III será utilizada para identificar pacientes elegíveis para a proposta pesquisa.

Para o objetivo principal, que é comparar o comportamento de risco para HIV entre sujeitos DF e não-DF, um estudo caso-controle de 150 pacientes DF e 150 controles será realizado. Casos e controles serão estratificados conforme hemocentro e idade, com a idade segmentada em períodos de 5 anos. O objetivo será ter um número de controles equivalente ao de casos em cada segmento etário. Os casos serão selecionados da coorte brasileira de falciformes do REDS-III. Aproximadamente 1200 pacientes DF ≥ 18 anos serão recrutados na coorte até Março de 2015. Os pacientes da coorte foram selecionados aleatoriamente da população dos hemocentros ligados ao REDS-III; portanto, esperamos que a população da coorte seja representativa da população falciforme geral que é acompanhada em cada hemocentro. Controles serão recrutados de associações de pacientes falciformes ligadas a cada hemocentro. Essas associações congregam amigos e familiares de pacientes com DF durante consultas e coordenam melhorias nas comunidades dos pacientes falciformes. Portanto, nós antecipamos que os controles selecionados através dessas associações serão semelhantes cultural e socioeconomicamente aos pacientes. Um questionário será aplicado aos casos e controles para aferir

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

comportamento de risco para HIV, através de um sistema com áudio privativo auto-administrado através de computador (ACASI).

Para os objetivos secundários, todos os pacientes DF diagnosticados com HIV nos hemocentros participantes durante os últimos 10 anos serão identificados e convidados a participarem em estudo descritivo de prognóstico do HIV em pacientes DF. Para comparar a evolução da doença falciforme entre pacientes HIV+ e HIV-, nós selecionaremos aleatoriamente controles DF HIV- pareados para a idade, gênero, hemocentro e genótipo falciforme da coorte REDS-III para cada paciente DF HIV+. Autorização será solicitada para a revisão do prontuário médico de todos os pacientes falciformes HIV+ que não fazem mais acompanhamento ou falecidos até o momento do estudo, para reduzir o bias de sobrevivência em comparação com o prognóstico de DF entre pacientes HIV+ e HIV-. Veja as figuras 1-3 para uma visão geral das populações a serem estudadas, procedimentos e medidas dos objetivos 1 e 2.

Figura 1: Perspectiva geral do Objetivo 1

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Figura 2: Perspectiva geral do Objetivo 2a

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Figura 3: Perspectiva geral do Objetivo 2b

4. Populações do Estudo

4.1 Objetivo 1: casos DF

Critérios de Inclusão

- Pacientes DF (qualquer genótipo) acompanhados na coorte brasileira do REDS-III
- Idade ≥ 18 anos

Critérios de Exclusão

- Nenhum

4.2 Objetivo 1: Controles não- DF

Critérios de Inclusão

- Idade ≥ 18 anos, com o número de controles equivalente ao número de casos para cada estrato de 5 anos de idade
- Pareados pelos hemocentros

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

A seleção de casos e controles não será pareada por gênero. Entretanto, a distribuição dos gêneros entre os dois grupos será monitorada semanalmente e se houver desequilíbrio significativo persistente, quando o número de participantes atingir 50% do total desejado o recrutamento será ajustado para reequilibrar os números.

Critérios de Exclusão

- Doença falciforme auto-declarada (controles também serão testados com Eletroforese de Hemoglobina para confirmar a ausência de Doença Falciforme e presença/ausência de Traço Falciforme)

4.3 Objetivo 2a: pacientes DF HIV positivo

Critérios de Inclusão

- Doença Falciforme (qualquer genótipo)
- Acompanhado por hemocentro ligado ao REDS-III por ao menos 1 ano nos últimos 10 anos
- Diagnosticado com HIV nos últimos 10 anos de início de estudo. O diagnóstico de HIV precisa ter sido confirmado por resultado positivo em 2 testes separados com metodologias distintas, incluindo os testes descritos abaixo:
 - Teste de ácido nucleico para HIV (DNA ou RNA)
 - Antígeno p24 do HIV1
 - Sequência de nucleotídeos para HIV
 - Teste de anticorpo contra HIV
 - Teste imunoenzimático
 - Western Blot
 - Teste de combinação antígeno/ anticorpo HIV

Critérios de Exclusão

- Nenhum

4.4 Objetivo 2b: Controles DF soro negativos para HIV

Critérios de Inclusão

- Pareados para um caso HIV+ conforme os seguintes Critérios:
 - Idade ≥ 2 anos
 - Hemocentro

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

- Gênero
- Genótipo DF

Critérios de Exclusão

- Historia Clínica de HIV na base de dados do REDS-III
- Teste positivo para HIV na base de dados do REDS-III

5. Recrutamento para o Estudo e Busca de Espécimes

5.1 Recrutamento / Triagem

5.1.1 Objetivo 1: casos DF

Uma lista de todos os participantes recrutados para a coorte brasileira de DF ≥ 18 anos será gerada e organizada em ordem aleatória. Os pacientes serão consecutivamente chamados de acordo com a lista. Detalhes do estudo serão explicados ao telefone, e pessoas interessadas serão encaminhadas para uma visita agendada no hemocentro para completar o consentimento informado e preencher os procedimentos do estudo. Os pacientes serão recrutados consecutivamente em todos os hemocentros até que 150 pacientes tenham sido cadastrados. Não haverá objetivos específicos de recrutamento para cada hemocentro.

5.1.2 Objetivo 1: Controles não- DF

O recrutamento de um caso no objetivo 1 desencadeará a busca por 1 controle no mesmo hemocentro e da mesma faixa etária. Uma lista de controles elegíveis da mesma faixa etária será atualizada diariamente baseado nas idades dos casos recrutados em cada hemocentro. Folhetos explicativos a respeito do estudo serão distribuídos às Associações de pacientes falciformes e em seus eventos. A equipe de pesquisadores do REDS-III também participará de eventos promovidos pelas associações para divulgar o estudo. Qualquer pessoa interessada em participar será contatada pela equipe do REDS-III para determinar a elegibilidade. Aqueles interessados que se enquadrem no critério de idade terão uma visita agendada ao hemocentro. Assistentes de pesquisa manterão uma lista de contatos de todos os interessados em se tornarem controles, que não apresentem critérios de elegibilidade no momento, para que seja possível o contato no futuro caso ele/ela se torne elegível.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

5.1.3 Objetivo 2a: Pacientes DF soropositivos para HIV

Pacientes DF seguidos nos hemocentros do REDS-III são testados anualmente para HIV. Os prontuários médicos dos hemocentros serão revisados para identificar todos os pacientes DF com HIV confirmado nos últimos 10 anos antes do início do estudo. Como o HIV é relativamente raro na população DF, os casos soropositivos para HIV serão recrutados de toda a população falciforme dos hemocentros (ou seja, não será limitado à coorte de participantes do REDS-III) com o objetivo de captar a maioria dos pacientes HIV positivos. Todos os pacientes DF HIV positivos vivos tratados nos hemocentros serão recrutados por telefone ou em consulta de rotina. Detalhes do estudo serão explicados e os interessados terão visitas agendadas para preencher o consentimento informado e responder ao questionário de comportamento de risco para HIV (somente para pacientes DF HIV positivos ≥ 18 anos). Uma revisão do prontuário médico do paciente será realizada para obter as complicações relacionados ao HIV. Pacientes elegíveis terão a opção de consentir somente com a revisão do prontuário médico, ou com a revisão e o preenchimento do questionário de comportamento de risco para HIV caso tenham mais que 18 anos. A aprovação dos Comitês de Ética será requisitada para revisão dos prontuários médicos de todos os pacientes HIV positivo que faleceram ou que perderam seguimento nos hemocentros. Os dois maiores hemocentros (Hemominas Belo Horizonte e Hemorio) estimaram entre 0.16-0.45% de prevalência de HIV entre a população falciforme atualmente acompanhada nesses centros (veja a Tabela 2). Portanto, nós prevemos cerca de 30-40 pacientes DF HIV positivo com critérios de elegibilidade para o objetivo 2 nos últimos 10 anos.

Tabela 2: Estimativas atuais de HIV em dois hemocentros ligados ao REDS-III

	Número HIV+	População DF Total	Percentagem da população DF HIV positiva
Hemominas	5	3211	0.16%
Hemorio	17	3791	0.45%

5.1.4 Objetivo 2b: Controles DF HIV negativos

Para comparar o prognóstico da Doença Falciforme entre pacientes falciformes HIV + e HIV-, controles pareados para a idade (≥ 2 anos), gênero, hemocentro e genótipo falciforme serão aleatoriamente selecionados da coorte do REDS-III na proporção de 2:1 para cada

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

paciente DF HIV+ identificado no objetivo 2a. Esses pacientes já terão dados a respeito da Doença Falciforme coletados para a coorte do REDS-III e não precisarão de novo contato ou revisão adicional do prontuário médico.

5.2 Obtenção de amostras, processamento e armazenamento

Todos os casos e controles recrutados no Objetivo 1 e casos HIV+ recrutados no Objetivo 2a terão 12 ml de sangue total coletado em 2 tubos de EDTA. Não mais que 2.5% do volume total sanguíneo corporal será coletado dos participantes. O sangue total será centrifugado em cada hemocentro dentro de 6 horas da coleta para a separação em plasma e componentes celulares. Os componentes serão divididos em alíquotas de 1ml. As alíquotas necessárias para realização de testes como demonstrado nas figuras 1-3 serão separadas e o plasma e alíquotas celulares restantes serão armazenados a -80C no laboratório da Dra. Sabino na Universidade de São Paulo. Os participantes terão a opção de doar o sangue restante após os testes necessários para o estudo ao Biobanco da Universidade de São Paulo para pesquisas futuras. O repositório criado com as amostras de sangue permitirá a realização de pesquisas futuras focadas em resistência ao HIV em pacientes com DF.

6. Medidas

6.1 Objetivo 1: Teste Confirmatório para HIV nos Casos e Controles

A realização de teste para HIV seguirá o algoritmo brasileiro para doadores de sangue. Amostras serão triadas com teste imunoenzimático de 4ª geração (EIA). Se repetidamente reativa, a amostra será submetida ao NAT (teste de ácido nucléico). Se o NAT for negativo, a amostra será submetida ao Western Blot. Se o Western blot for também negativo, o indivíduo será considerado não-infectado por HIV. Se a amostra for positiva pelo NAT ou pelo Western blot, o indivíduo será considerado infectado pelo HIV. Participantes considerados infectados pelo HIV serão convocados ao hemocentro para aconselhamento, repetição de testes e encaminhamento para tratamento, da mesma forma que os doadores de sangue são conduzidos quando confirmados HIV positivo.

6.2 Objetivo 1: Teste para Doença Falciforme em Controles não-DF

Cada hemocentro já estabeleceu os protocolos de teste para Doença Falciforme dos familiares dos pacientes DF. Esta infraestrutura será utilizada para confirmar a ausência de diagnóstico de

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Doença Falciforme nos controles não-DF. Uma alíquota celular será transferida para o laboratório local do hemocentro para realizar eletroforese de Hemoglobina e pesquisa de Traço Falciforme pela técnica de HPLC. Pacientes com Doença Falciforme não serão elegíveis para participarem como controles. Pacientes com Traço Falciforme (padrão de hemoglobina AS na HPLC) serão aconselhados a respeito da presença e implicações da presença do Traço por hematologistas do hemocentro, que habitualmente realizam este tipo de aconselhamento para os familiares dos pacientes DF. Pacientes com Traço Falciforme permanecerão elegíveis para o estudo.

6.3 Objetivo 1: Medidas dos Fatores de Risco para HIV em Casos e Controles

Um questionário detalhado a respeito dos fatores de risco para HIV será aplicado a todos os participantes. Este questionário será baseado em ferramenta previamente utilizada e validada pelo CDC nos programas de monitoramento de HIV nos Bancos de Sangue americanos. Esta ferramenta foi modificada para o uso em outros estudos brasileiros relacionados ao HIV do REDS, e foi também adaptada para a população falciforme com o auxílio de médicos hematologistas do Brasil. Uma entrevista auto-aplicada por computador e fone de ouvido (ACASI) em um laptop ou netbook será utilizada com o intuito de permitir o relato de comportamentos estigmatizantes. Um assistente de pesquisa ou enfermeira aplicará o ACASI (e fornecerá os fones de ouvido para que o participante ouça as perguntas confidencialmente) para cada participante no hemocentro. Será demonstrado ao participante como utilizar o computador para responder a entrevista através da inserção de dados demográficos básicos com o auxílio de uma enfermeira, mas será dada a privacidade para preencher o restante do questionário. O assistente de pesquisa ou enfermeira permanecerá disponível para responder as perguntas e ajudar caso necessário. Nós escolhemos o ACASI para permitir o relato de comportamentos de risco estigmatizantes e para personalizar a entrevista para cada participante, pois o ACASI permite a construção de padrões de perguntas de acordo com as respostas dadas, visando os participantes responderem as questões detalhadas de um fator de risco somente se eles relataram este fator de risco anteriormente. O formato do ACASI também utiliza a captura de dados eletrônicos, o que reduz a inserção de dados de forma incorreta. Veja o apêndice 1 para o conteúdo específico do ACASI.

6.4 Objetivo 2a: Avaliação Laboratorial em Pacientes DF HIV+

As avaliações laboratoriais a serem realizadas em pacientes DF HIV+ para permitir a caracterização do HIV na Doença Falciforme incluirão a medida da carga viral, genotipagem do HIV,

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

resistência a drogas e hemograma completo. Uma contagem de CD4 será solicitada se conseguirmos coordenar este teste com um laboratório clínico local.

6.5 Objetivo 2a: Medidas do Prognóstico do HIV em Pacientes DF HIV Positivo

Os prontuários médicos dos casos HIV positivo serão revisados para obter a forma de aquisição do HIV (se conhecida), a contagem de CD4 e carga viral em datas específicas, presença de sinais e sintomas definidores de AIDS e detalhes da terapia antirretroviral. Veja o apêndice 2 para o conteúdo específico do formulário de obtenção de dados do HIV do prontuário médico.

6.6 Objetivo 2b: Medidas do Prognóstico da Doença Falciforme em Pacientes HIV Positivo e Negativo

O formulário utilizado para coletar dados clínicos da Doença Falciforme e complicações associadas dos participantes recrutados na coorte brasileira do REDS-III (questionário médico) também será utilizado para captar dados dos pacientes DF HIV+ que participarem do objetivo 2. Os controles HIV- selecionados da coorte do REDS-III já terão completado este formulário, então não será necessário novo contato ou nova revisão do prontuário para obter as informações dos pacientes. Veja o conteúdo específico do questionário médico no apêndice 3. O prognóstico a ser comparado entre pacientes DF HIV+ e HIV- focará inicialmente no desenvolvimento das complicações a seguir: acidente vascular cerebral, necrose avascular óssea, hipertensão pulmonar, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica, e frequência de crises alérgicas vasculares e síndrome torácica aguda.

7. Considerações Estatísticas

7.1 Planejamento de Análise

7.1.1 Objetivo 1: Medidas dos Fatores de Risco para HIV em Casos e Controles

Para a análise dos comportamentos de risco para HIV do objetivo 1, a primeira variável a ser comparada entre casos (DF) e controles (não-DF) será o número de parceiros sexuais no último ano. Outros fatores de risco para HIV contidos no ACASI que serão comparados entre casos e controles incluem relacionamentos homossexuais (MSM), número de parceiros sexuais do sexo masculino e feminino durante toda a vida, uso de preservativo, idade de início da vida sexual,

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

uso de drogas injetáveis (IDU), relação sexual com usuário de IDU, e relação sexual com indivíduo sabidamente HIV positivo. A maioria das variáveis do estudo serão categóricas binárias ou de categoria ordinal. Regressão logística será utilizada para comparar as distribuições entre casos e controles, ajustadas por hemocentro e faixa etária. Modelos lineares serão empregados para variáveis contínuas, sendo tratadas como covariáveis o hemocentro e a faixa etária.

7.1.2 Objetivo 2a: Descrição da série de casos de HIV em pacientes DF

As variáveis de HIV serão relatadas com estatística descritiva (prevalência de 95% do intervalo de confiança) para pacientes HIV positivo participantes do objetivo 2a. Variáveis específicas incluem prevalência de não-progressores de longa data, prevalência de controladores de elite (EC) se dados satisfatórios de carga viral e tratamento estiverem disponíveis (EC=ausência de viremia medida por testes padrão, <50 ou <75 cópias/mL com contagem de CD4 >500 por ao menos 1 ano), tempo para início do desenvolvimento de sintomas de AIDS, prevalência de sintomas definidores de AIDS e classificação da Doença pelo CDC ao diagnóstico e na última consulta de rotina (veja a tabela 3 para a classificação do CDC e a tabela 4 para sintomas definidores de AIDS).

Tabela 3: Classificação do Estágio de Doença segundo o CDC

Estágio	Idade ao Realizar a Contagem de Linfócitos CD4+ *					
	< 1 ano		1-5 anos		6 anos	
	Células/mi-croL	Porcentagem	Células/mi-croL	Porcentagem	Células/mi-croL	Porcentagem
1	1500	34	1000	30	500	26
2	750 – 1499	23-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3 (AIDS)**	<750	<26	<500	<22	<200	<14

*A contagem de linfócitos CD4 prevalece sobre a percentagem. A percentagem é considerada somente se a contagem não foi realizada.

**Se sintomas definidores de AIDS (tabela 4) estiverem presentes, o estágio considerado é 3 independente da contagem de CD4+.

Tabela 4: Sintomas definidores de AIDS

Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes *
--

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Candidíase dos brônquios, traqueia ou pulmões
Candidíase do esôfago
Câncer cervical invasivo**
Coccidiomicose, forma disseminada ou extrapulmonar
Criptosporidíase intestinal crônica (>1 mês de duração)
Doença por Citomegalovirus (outro órgão que não fígado, baço ou linfonodos), início com mais de 1 mês de vida
Retinite por Citomegalovirus (com perda de visão)
Encefalopatia relacionada ao HIV
Herpes simples: úlceras crônicas (>1mes) ou bronquite, pneumonite ou esofagite, início com mais de 1 mês de vida
Histoplasmose, forma disseminada ou extrapulmonar
Isosporíase, forma crônica intestinal (>1mes)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt
Linfoma imunoblástico
Linfoma primário de cérebro
Complexo do <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>Mycobacterium kansasii</i> , forma disseminada ou extrapulmonar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> em qualquer órgão
<i>Mycobacterium</i> , outras espécies ou espécies não identificadas, forma disseminada ou extrapulmonar
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (previamente conhecido por <i>Pneumocystis carinii</i>)
Pneumonia recorrente**
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Septicemia por <i>Salmonella</i> recorrente
Toxoplasmose do cérebro, idade de início >1 mês
Caquexia atribuída ao HIV

*Somente entre crianças < 6 anos

** Somente entre crianças > 6 anos, adolescentes e adultos

7.1.3 Objetivo 2b: Comparação de Prognóstico de DF entre HIV+ e HIV-

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Muitos dos sintomas da DF de interesse no objetivo 2b serão questionados como variáveis binárias, como a presença ou ausência de acidente vascular cerebral, necrose avascular, insuficiência renal, hipertensão pulmonar, etc. Para variáveis binárias, a regressão logística condicional será empregada para a análise de dados. Com esta metodologia, sujeitos serão agrupados em estratos definidos através das variáveis utilizadas para pareamento dos controles do estudo; para o objetivo 2b, os estratos serão definidos pela idade, hemocentro, fenótipo da Doença Falciforme e gênero.

A forma de aquisição do HIV e progressão clínica também requerem consideração. Entre o subgrupo HIV positivo, aqueles com antecedente de alguma complicação relacionada à Doença Falciforme podem incluir pacientes com o desenvolvimento da complicação antes da infecção pelo HIV e outros com o desenvolvimento posterior a infecção pelo HIV. Devido a população falciforme ser testada anualmente para HIV e outras doenças transmissíveis pelo sangue, nós teremos acesso a datas do diagnóstico de HIV para estimar o tempo de infecção, e a idade na qual a complicação relacionada a Doença Falciforme ocorreu. Nós poderemos incluir o estado em relação ao HIV como uma covariável dependente de tempo na análise de sobrevivência do tempo decorrido até a complicação da DF. Idade será tratada como medida de tempo nesta análise.

Devido ao fato que complicações médicas podem não ser precisamente captadas em prontuários médicos, nós reconhecemos que alguns eventos poderão não ser avaliados de forma apropriada por análise de sobrevivência. Por exemplo, hipertensão pulmonar é diagnosticada através de exames que podem ser feitos esporadicamente, de forma irregular em muitos pacientes, o que pode significar que não poderemos realizar análise de sobrevivência para esta variável. Antes de iniciar a análise das complicações relacionadas ao tempo, nós avaliaremos a qualidade dos dados para cada variável de interesse.

Algumas complicações da DF, como crise vaso-oclusiva e síndrome torácica aguda, podem ocorrer repetidamente nos mesmos pacientes. A regressão de Poisson será empregada para avaliar os fatores de risco relacionados a essas duas variáveis. A variável final será o número desses eventos em período de tempo determinado.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

A análise de regressão será realizada através de SAS. A regressão logística condicional será empregada para variáveis binárias e a modelagem linear generalizada será usada para a regressão de Poisson.

7.2 Justificativa para o Tamanho da Amostra

O número de parceiros sexuais no último ano foi escolhido como a principal variável na qual basear o poder do estudo. Um estudo de simulação foi feito para avaliar o poder estatístico de comparação entre taxas de atividade sexual entre pacientes com Doença Falciforme (casos) e pessoas pareadas para a idade sem Doença Falciforme (controles). Foi definido que os participantes seriam classificados em 3 níveis de atividade sexual: 0, 1-2 ou ≥ 3 parceiros no ano anterior para produzir uma distribuição multinomial em 3 níveis. A distribuição dos controles foi baseada na distribuição observada em população controle HIV negativa em um estudo prévio do REDS-II no Brasil: 6.3% no grupo de zero atividade, 86.6% no grupo de baixa atividade e 7.1% no grupo de alta atividade. As simulações foram feitas como se segue:

- Especificar a distribuição de atividade entre pacientes com Doença Falciforme.
- Pegue amostras aleatórias de 500 participantes simulados da distribuição multinomial para os casos e controles.
- Aplique o teste do qui-quadrado para comparar as duas distribuições e veja se o resultado de p foi < 0.05 . Repita usando os primeiros 250 participantes por grupo, os primeiros 200 participantes por grupo, os primeiros 150 e os primeiros 100 participantes por grupo.
- Repita isso 2.000 vezes; a proporção de resultados replicados com $p < 0.05$ é uma estimativa do poder de estatística para a comparação em questão nos tamanhos de amostras de 500, 250, 200, 150 e 100 por grupo.

Resultados estão descritos na tabela abaixo. As estimativas de poder estatístico estão agrupadas de acordo com a proporção presumida de atividade do grupo 0 nos casos. Dentro de cada proporção presumida de atividade 0, estimativas de poder estão listadas em ordem decrescente no grupo de baixa atividade. Estimativas de poder que estão ≥ 0.80 são demonstradas em negrito. Os cálculos de poder foram restritos a situações nas quais os casos (pacientes DF) tem menor atividade sexual que os controles, significando que (1) a soma das percentagens nos grupos de baixa e alta atividade foi menor nos casos do que nos controles e (2) a percentagem no grupo de alta atividade foi menor nos casos do que nos controles.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Tabela 5: Simulações de Poder Estatístico

Distribuição nos casos	Poder			
	100 por grupo	150 por grupo	200 por grupo	250 por grupo
15/85/0	0.92	0.99	0.995	
15/84/1	0.76	0.92	0.98	
15/83/2	0.63	0.825	0.92	
15/82/3	0.53	0.72	0.86	
15/81/4	0.475		0.80	0.885
15/80/5	0.415		0.75	0.835
15/79/6	0.42		0.715	0.818
15/78/7	0.41		0.725	0.83
14/86/0	0.90	0.99	0.995	
14/85/1	0.705	0.89	0.965	
14/84/2	0.58	0.775	0.89	0.95
14/83/3	0.47		0.79	0.885
14/82/4	0.405		0.71	0.81
14/81/5	0.37		0.66	0.765
14/80/6	0.355		0.65	0.75
14/79/7	0.355		0.645	0.74
13/87/0	0.89	0.99	>0.995	
13/86/1	0.665	0.87	0.95	
13/85/2	0.53	0.725	0.85	0.925
13/84/3	0.395		0.73	0.830
13/83/4				0.745
13/82/5				0.66
13/81/6				0.610
13/80/7				0.625
12/88/0	0.86	0.985	>0.995	
12/87/1	0.635	0.83	0.93	

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

12/86/2	0.465	0.655	0.80	0.89
12/85/3	0.35		0.65	0.755
12/84/4				0.625
12/83/5				0.55
12/82/6				0.505
12/81/7				0.505
11/89/0	0.84	0.98	>0.995	
11/88/1	0.585	0.80	0.91	
11/87/2	0.425	0.595	0.76	0.855
11/86/3				0.69
11/85/4				0.54
11/84/5				0.425

Considerando o estudo previamente citado demonstrando 39% de pacientes com DF sexualmente ativos comparado a 81% dos controles, a presunção de diferenças na ordem de magnitude de 11, 88, 1% (0, 1-2, ≥ 3 parceiros, respectivamente) nos casos comparado a distribuição presumida de 6.3%, 86.6%, 7.1% nos controles é razoável. Como o poder de 80% é obtido com 150 participantes por grupo nesta distribuição, este foi o tamanho da amostra escolhido para atingir os objetivos do estudo e ser viável financeiramente.

8. Administração dos Dados e Transferência de Informações

Os dados coletados através das entrevistas com o ACASI serão armazenados no próprio netbook ou laptop usado para fazer as entrevistas do ACASI. O técnico de informática do estudo e analista de dados trabalharão diretamente com a equipe desenvolvendo o programa de questionário no computador e testarão o sistema para assegurar que os fluxogramas de perguntas serão apropriadamente seguidos e que as categorias de resposta padrão (por exemplo, “não sei”, “não quero responder”, “não aplicável”) são consistentemente codificadas ao longo da pesquisa. Os arquivos com os dados do ACASI serão enviados semanalmente pelos assistentes de pesquisa no Hemope, Hemorio, Hemominas Juiz de Fora e Hemominas Montes Claros para o coordenador principal do estudo em Hemominas Belo Horizonte (HBH). Este coordenador do estudo em HBH será o responsável pela revisão e extração dos dados para identificar dados

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

incorretos ou faltantes. Este coordenador fará então a transmissão dos arquivos para o centro coordenador de dados, RTI, através de um site FTP seguro e criptografado no website privativo do REDS-III através dos mesmos procedimentos definidos para outros estudos do REDS-III.

Os formulários para os casos HIV e DF (inclusive o questionário médico) serão programados dentro do sistema de dados e armazenamento que foi desenvolvido para o estudo coorte de Doença Falciforme do REDS-III Brasil. Este sistema utiliza uma interface com a internet para a inserção de dados. Os dados são então diretamente enviados para centros de dados da Universidade de São Paulo para armazenamento. Uma vez ao mês os dados serão extraídos da central de dados da USP e transferidos de forma segura para a RTI visando controle de qualidade. O centro coordenador de dados seguirá as normas padrão ao lidar com os dados, desenvolvendo e implementando processos de controle de qualidade desde o momento do desenvolvimento do questionário até a análise dos dados obtidos. Isto minimizará a manipulação dos dados e permitirá a avaliação mais rápida dos dados obtidos, identificação dos dados e obtenção/ ajuste de dados necessários.

9. Aprovações Necessárias

Este protocolo e os questionários associados e consentimentos serão submetidos ao Comitê Executivo Internacional de Aconselhamento do REDS-III (IAC) para revisão e aprovação. Após a aprovação do Comitê do REDS-III, o pacote será submetido a Banca de Segurança e Monitoramento Observacional (OSMB). Após a aprovação do OSMB, o grupo desenhará a proposta para o Departamento de Orçamento e Administração (OMB) e submeterá ao OMB após a aprovação pelo NHLBI. Paralelamente, o protocolo será submetido ao Comitê de Ética Brasileiro Nacional (CONEP) e subsequentemente aos Comitês de Ética locais e americanos. O cronograma das várias aprovações estão inclusas na tabela 6.

Tabela 6: Aprovações necessárias para o Objetivo D do Estudo de Doença Falciforme do REDS III

Tarefa	Data
Submeter ao EC para revisão	1/14/2015
Grupo se junta a reunião do EC para discutir o protocolo	1/23/2015
EC aprova o protocolo com pendencias de mudanças necessárias	1/30/2015

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

IAC revisa os comentários e aprova	2/6/2015
Pacote submetido ao OSMB	2/9/2015
Revisão pelo OSMB	2/27/2015
Submissão ao CONEP	4/15/2015
Fornecer o esboço 1 da aplicação para a OMB	4/15/2015
Submeter a aplicação ao OMB	5/1/2015
Submeter aos CEPs brasileiros locais, aguardando aprovação pelo CONEP	8/30/2015
Submeter ao IRB do BSRI	8/30/2015
Aprovações finais	12/31/2015
Início do Estudo	1/18/2016

10. Cronograma do Estudo

	2015				2016				2017
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1
Programação e Testes do CRF eletrônico e ACASI			X						
Manual de Procedimentos			X						
SMS			X						
Treinamento				X					
Recrutamento para o protocolo					X	X	X		
Testes confirmatórios de HIV					X	X	X		
Análise de Dados								X	X

11. Orçamento do Estudo

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Orçamento (Abril 2015 - Março 2017)			
	Abril 2015 - Março 2016	Abril 2016 - Março 2017	TOTAL
Mã de Obra direta paga por hora	15.718	31.064	46.782
<i>Anna Barbara proietti</i>	1.274	2.625	3.899
<i>Joao Eduardo Ferreira</i>	1.274	2.625	3.899
<i>Aderson Araujo</i>	1.274	2.625	3.899
<i>Claudia Maximo</i>	1.274	2.625	3.899
<i>*Paula Blatyta</i>	3.186	5.250	8.435
<i>Coordenador de Projeto Nacional</i>	1.274	2.625	3.899
<i>Coordenador de Projeto Hemope</i>	1.560	3.213	4.772
<i>Coordenador de Projeto Hemorio</i>	1.560	3.213	4.772
<i>Gerente de Dados</i>	3.041	6.265	9.306
Materiais e Suprimentos	17.918	36.006	53.924
<i>impressão</i>	141	284	425
<i>equipamento</i>	0	0	0
<i>Rembolso despesas participantes</i>			
Alimentação e Transporte	6.701	13.465	20.166
<i>Outros Custos</i>			
Recrutamento	7.870	16.323	24.193
Aliquotagem de Amostras	918	1.845	2.763
**Teste de Carga Viral 25 HIV+	680	1.445	2.125
Teste de doença Falciforme em 150 Controles	1.020	2.040	3.060
Transporte de Amostras	588	605	1.193
Viagens e Reuniões	4.445	0	4.445
<i>Viagem (1 pessoa para cada Hemocentro)</i>	4.445	0	4.445
Total	38.081	67.071	105.151

Referencias

1. Waweru SEN, K.D., Kitoyi GW, *Absence of HIV seropositivity in children with sickle cell anemia at Kenyatta National Hospital*. Internation AIDS Conference, 1989: p. 248.
2. Waweru SEN, M.E., Libondo J, *Persistent low HIV infection in transfused sicklers as compared to high HIV infection in children presenting with other types of aneamia requiring blood transfusion*. Nairob J Med, 1992. **8**: p. 26.
3. Batina Agasa, S., et al., *Multiple transfusions for sickle cell disease in the Democratic Republic of Congo: the importance of the hepatitis C virus*. Transfus Clin Biol, 2010. **17**(4): p. 254-9.
4. Castro, O., et al., *Prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus and to human T cell leukemia virus type I in transfused sickle cell disease patients*. J Infect Dis, 1990. **162**(3): p. 743-5.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

5. Nouraie, M., S. Nekhai, and V.R. Gordeuk, *Sickle cell disease is associated with decreased HIV but higher HBV and HCV comorbidities in U.S. hospital discharge records: a cross-sectional study*. Sex Transm Infect, 2012. **88**(7): p. 528-33.
6. Ouattara, S.A., et al., *Blood transfusion and HIV infection (HIV1, HIV2/LAV2) in Ivory Coast*. The Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1988. **91**(4): p. 212-5.
7. Neto, J.P., et al., *The association of infection and clinical severity in sickle cell anaemia patients*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2011. **105**(3): p. 121-6.
8. Canatan, D., *The Thalassemia center of Antalya State Hospital: 15 years of experience (1994 to 2008)*. J Pediatr Hematol Oncol, 2013. **35**(1): p. 24-7.
9. Diarra, A.B., et al., *[Sickle cell anemia and transfusion safety in Bamako, Mali. Seroprevalence of HIV, HBV and HCV infections and alloimmunization belonged to Rh and Kell systems in sickle cell anemia patients]*. Transfus Clin Biol, 2013. **20**(5-6): p. 476-81.
10. Doekias, A.E., et al., *[Blood transfusion assessment to 112 homozygous sickle-cell disease patients in university hospital of Brazzaville]*. Transfus Clin Biol, 2009. **16**(5-6): p. 464-70.
11. Ocak, S., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C in patients with thalassemia and sickle cell anemia in a long-term follow-up*. Arch Med Res, 2006. **37**(7): p. 895-8.
12. Segbena, A.Y., et al., *[Human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and hepatitis B viruses in patients with sickle-cell disease in Togo]*. Transfus Clin Biol, 2005. **12**(6): p. 423-6.
13. Tshilolo, L., R. Mukendi, and R. Giro, *[Sickle cell anemia in the south of Zaire. Study of two series of 251 and 340 patients followed-up 1988-1992]*. Arch Pediatr, 1996. **3**(2): p. 104-11.
14. Le Turdu-Chicot, C., L. Foucan, and M. Etienne-Julan-Otto, *[Viral seroprevalence, transfusion and alloimmunization in adults with sickle cell anemia in Guadeloupe]*. Transfus Clin Biol, 2002. **9**(2): p. 115-20.
15. Ubesie, A., et al., *Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Transmission among Transfused Children with Sickle Cell Anemia in Enugu Nigeria*. Ann Med Health Sci Res, 2012. **2**(2): p. 109-13.
16. Godeau, B., et al., *Severe pneumococcal sepsis and meningitis in human immunodeficiency virus-infected adults with sickle cell disease*. Clin Infect Dis, 1992. **15**(2): p. 327-9.
17. Bagasra, O., et al., *Viral burden and disease progression in HIV-1-infected patients with sickle cell anemia*. Am J Hematol, 1998. **59**(3): p. 199-207.
18. Blankson, J.N., et al., *Spontaneous resolution of HIV-associated nephropathy in an elite controller*. AIDS, 2011. **25**(8): p. 1135-7.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

19. Chies, J.A. and M.H. Hutz, *High frequency of the CCR5delta32 variant among individuals from an admixed Brazilian population with sickle cell anemia*. Braz J Med Biol Res, 2003. **36**(1): p. 71-5.
20. Samuels-Reid, J.H., R.B. Scott, and W.E. Brown, *Contraceptive practices and reproductive patterns in sickle cell disease*. J Natl Med Assoc, 1984. **76**(9): p. 879-83.
21. Owusu, E.D., et al., *The Interaction Between Sickle Cell Disease and HIV Infection: A Systematic Review*. Clin Infect Dis, 2014.
22. Kourtis, A.P., et al., *Children with sickle cell disease and human immunodeficiency virus-1 infection: use of inpatient care services in the United States*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(5): p. 406-10.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Anexo B: ACASI com entrevista dos fatores de risco para aquisição de HIV nos casos e controles.

REDSIII DF Objetivo D

Caracterização do risco de aquisição do HIV e prognóstico do HIV em população brasileira de portadores de Doença Falciforme (DF)

2014 (Português)

SEÇÃO A – DADOS DO ESTUDO

Esta seção será completada pelo assistente de pesquisa ou outro funcionário da pesquisa.

A1. Identificação do estudo

A2. Identificação do Hemocentro

A3. Anote se o participante for caso ou controle

_____ Caso

_____ Controle

A4. Hemocentro (Escolha um)

31 HEMOPE - Pernambuco

32 FPS - Sao Paulo

33 HEMOMINAS - Minas Gerais

35 Hemominas – Juiz de Fora

36 Hemominas – Montes Claros

34 HEMORIO-Rio de Janeiro

A5. Mês de entrevista (Escolha um)

01 Janeiro

02 Fevereiro

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

03 Março

04 Abril

05 Maio

06 Junho

07 Julho

08 Agosto

09 Setembro

10 Outubro

11 Novembro

12 Dezembro

A6. Ano de entrevista (por favor, insira quatro dígitos)

__ __ __ __ aaaa

A7. Iniciais do assistente de pesquisa: __ __ __ __

A8. Participante do estudo é alfabetizado? (Escolha um)

0 Não

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

Se o participante do estudo não estiver sentado à frente do computador até o momento, peça a ele (a) para se sentar e colocar os fones de ouvido agora.

SEÇÃO B – DADOS DEMOGRÁFICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Brasil e nos Estados Unidos. Este estudo também foi aprovado pelo Departamento de Administração e Finanças (OMB): XXXXX, data de expiração da OMB: XXXXX .

Nós estamos te perguntando essas questões para compreender se o risco de aquisição do HIV em pessoas portadoras de Doença Falciforme é diferente do risco de pessoas que não são falciformes. Nós faremos várias perguntas de cunho pessoal. Por favor, responda às perguntas da forma mais sincera que puder. Nós não divulgaremos as suas respostas a ninguém. Quando analisarmos as questões, as suas respostas serão agrupadas juntamente às respostas dos outros participantes. Isto significa que quem ler os resultados deste estudo verá as respostas do grupo todo, e não as suas respostas individualmente.

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Nesta primeira seção, o assistente de pesquisa demonstrará como usar o computador para responder às questões. Depois que o assistente ajudá-lo a terminar esta seção, você será deixado a sós para completar o questionário de forma privada. Se você tiver alguma dúvida ou estiver confuso, por favor peça ajuda.

B1. Qual o seu gênero?

- 1 Masculino
- 2 Feminino
- 3 Transgênero
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

B2. Qual o seu ano de nascimento?

- ___ ___ Não sei
- 9997 Não sei
- 9998 Não quero responder

B3. Qual o seu mês de nascimento? (Escolha um)

- ___ ___ Janeiro
- ___ ___ Fevereiro
- ___ ___ Março
- ___ ___ Abril
- ___ ___ Maio
- ___ ___ Junho
- ___ ___ Julho
- ___ ___ Agosto
- ___ ___ Setembro
- ___ ___ Outubro
- ___ ___ Novembro
- ___ ___ Dezembro
- ___ ___ Não sei
- ___ ___ Não quero responder

B4. Qual o seu dia de nascimento?

- ___ ___
- 97 Não sei
- 98 Não quero responder

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

B5a. Qual a sua nacionalidade? (Escolha uma)

- 1 Brasileira
- 2 Outra
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Se B5a não for igual a 2, então pule para a instrução antes de B6.

B5b. Por favor, especifique o seu país de nascimento.

De agora em diante, você será deixado a sós para responder às questões em privacidade. Por favor, se tiver alguma dúvida chame o assistente de pesquisa para ajudá-lo (a).

B6. Qual a sua raça? (Escolha uma)

- 1 Caucasiana
- 2 Negra
- 3 Amarela
- 4 Mulata
- 5 Indiana
- 6 Outra
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Se B6a não for igual a 6, então pule para a instrução antes de B7.

B6b. Por favor, descreva a sua raça:

B7. Qual o seu estado civil? (Escolha um)

- 1 Solteiro (a).
- 2 Amasiado (a).
- 3 Casado (a).
- 4 Divorciado (a).
- 5 Viúvo (a).
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

Se B7 não for igual a 2 ou 3, então pule para B9.

B8. Se você é casado (a) ou mora com algum (a) parceiro (a), essa pessoa é do sexo:

- 1 Masculino
- 2 Feminino
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

B9. Qual o seu nível de educação? (Escolha um)

- 00 Primário incompleto
- 01 Primário completo
- 02 Ensino médio
- 03 Curso profissionalizante
- 04 Curso técnico
- 05 Superior completo
- 06 Mestrado
- 07 Doutorado
- 97 Não sei
- 98 Não quero responder

B10 Qual a sua profissão? (Atual e anterior. Se você já teve mais de uma profissão, escolha aquela que exerceu por mais tempo).

- () Nunca trabalhei/ Não tenho profissão
- () Dona de casa/ Proprietário (a) (organização, limpeza, cozinha, compras para a casa)
- () Negócios/ tecnologia da informação/ programação/ finanças/ contador (a)
- () Ciências da Saúde (biotecnologia, biologista, fisioterapeuta, químico (a), psicólogo (a), epidemiologista, assistente social)
- () Educação (professor, assistente de classe, diretor)

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

() Artes / entretenimento (artista, designer, cantor (a), dançarino (a), escritor (a), televisão e radio, fotógrafo (a))

() Saúde (Médico (a), dentista, enfermeiro (a), cuidador (a), assistente de dentista, flebotomista, técnico (a) de laboratório)

() Militar ou serviços de proteção (policial, bombeiro, detetive, segurança)

() Alimentação e serviços relacionados (cozinheiro (a), garçom, garçoneiro, bartenders, lavador (a) de pratos)

() Construção ou limpeza e manutenção (limpeza de casa, zelador, jardineiro)

() Cuidado pessoal (cabeleireiro (a), manicure, pedicuro)

() Vendas (caixa, corretor (a), vendas em geral)

() Escritório e administração (advogado (a), secretário (a), administrador (a), recepcionista)

() Agricultura (agricultor, pescador)

() Construção ou manutenção (reparos de casas/ estradas/ escritórios, mecânico, encanador)

() Transporte (motorista de ônibus ou taxi, motoboy)

() Outros

Especifique se outra profissão: _____

B11 Qual a renda mensal média da sua família?

() Menos que R\$ 700,00

() Entre R\$ 701,00 e R\$ 1.400,00

() Entre 1.401,00 e R\$3.000,00

() Entre R\$ 3.001,00 e R\$ 6.000,00

() Mais que R\$ 6.000,00

Caracterização da prevalência de HIV e risco de aquisição da doença entre portadores de doença falciforme no Brasil

() Desconhecida

() Não quero responder

Seção C- Teste de HIV prévio

C1.

Questões direcionadas aos casos: **Você já foi testado antes para HIV por alguma outra razão que não o seu seguimento habitual da Doença Falciforme?**

Questões direcionadas aos controles: **Você já foi testado para HIV?**

- 0 Não ***Pule para C2***
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

C1a. **Qual foi a razão para o teste de HIV? (Escolha uma opção)**

- 1 Pré-natal
- 2 Para o seguro-saúde
- 4 Eu queria saber se tinha HIV
- 5 Outro
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Se C5a não for igual a 5, então pule para C2.

C1b. Por favor, especifique a razão para o teste:

- C2. **Você já fez teste de HIV em algum outro lugar fora do hemocentro?**
- 0 Não ***Pule para a instrução antes de D1***
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

C2a. Em qual lugar fora do hemocentro você fez o teste de HIV? (Anotar todos que são válidos)

- 1 Laboratório particular
- 2 Posto de saúde
- 3 Hospital
- 4 Laboratório público
- 5 Outro local de teste
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Se C2a não for igual a 5, então pule para as instruções antes de D1.

C2b. Por favor, especifique o outro local de teste.

Seção D – Comportamento sexual

Esta seção do questionário contém questões relacionadas a sexo. Nós compreendemos que essas perguntas são pessoais e difíceis de serem respondidas. Por favor, lembre-se que as perguntas fazem parte de um questionário de pesquisa científica. Este formulário não contém o seu nome (somente um código), então mesmo que alguém veja as suas respostas no formulário, não conseguirá saber que elas são relacionadas a você. Por favor, responda a essas questões da forma mais honesta que conseguir.

D1. Qual a sua opção sexual? (Escolha uma)

- 1 Heterossexual
- 2 Bissexual
- 3 Gay/homossexual
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Esta próxima seção de perguntas é a respeito de experiências que você já teve. Enquanto algumas pessoas já tiveram muitas experiências sexuais, outras não as tiveram, então as perguntas podem ou não se aplicar a você.

Quando contar o número de pessoas que você já teve relação sexual, inclua somente as pessoas com as quais você já teve sexo oral, vaginal ou anal. Não inclua pessoas que você somente beijou. Para as questões que seguem, “sexo” significa que alguma destas atividades aconteceu:

Sexo vaginal é o contato entre pênis e vagina

Sexo oral é o contato entre a boca ou língua de uma pessoa com a vagina, pênis ou ânus de outra.

Sexo anal é o contato entre pênis e ânus.

Qualquer uma dessas atividades será considerada relação sexual, independente de preservativo ter sido ou não usado e se ocorreu ou não ejaculação.

D2. Quantas pessoas você já teve relação sexual na sua vida? (Se 0, pule para a seção F)

— —

97 Não sei

98 Não quero responder

99 Não aplicável

D3. Com quantas pessoas você já teve relação sexual nos últimos 12 meses? (Se 0, pule para a seção E)

— —

97 Não sei

98 Não quero responder

99 Não aplicável

D4. (Pergunta somente para homens) **Com quantas mulheres você já teve relação sexual?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

Se D4 for igual a 0, então pule para D6.

D5. (Pergunta somente para homens) **Quantos anos você tinha quando teve a primeira relação sexual com uma mulher?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

D6. (Pergunta somente para homens) **Com quantos homens você já teve relação sexual?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

Se D6 for igual a 0, então pule para D8.

D7. (Pergunta somente para homens) **Quantos anos você tinha quando fez sexo com um homem pela primeira vez?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

D8. (Pergunta somente para mulheres) **Com quantos homens você já teve relação sexual?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

Se D8 for igual a 0, então pule para D10.

D9. (Pergunta somente para mulheres) **Quantos anos você tinha quando fez sexo com um homem pela primeira vez?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

D10. (Pergunta somente para mulheres) **Com quantas mulheres você já teve relação sexual?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

D11. (Pergunta somente para mulheres) **Quantos anos você tinha quando fez sexo pela primeira vez com uma mulher?**

— — — —

9997 Não sei

9998 Não quero responder

9999 Não aplicável

D12. **Quantas vezes você fez sexo vaginal nos últimos 12 meses?** (Escolha uma opção)

— nenhuma

— 1 a 3 vezes

— 4 a 10 vezes

- ☐ mais de 10 vezes
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

Se D12 for igual a 0, então pule para D14.

D13. Quando você tinha relação sexual vaginal, com que frequência usava preservativo? (Escolha uma)

- ☐ Nunca
- ☐ Às vezes
- ☐ Sempre
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

D14. Quantas vezes você teve relação sexual anal nos últimos 12 meses? (Escolha uma)

- ☐ Nenhuma
- ☐ 1 a 3 vezes
- ☐ 4 a 10 vezes
- ☐ Mais de 10 vezes
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

Se D14 for igual a 0, então pule para a seção E.

D15. Quando você tinha relação sexual anal, com que frequência usava preservativo? (Escolha uma opção)

- ☐ Nunca
- ☐ Às vezes
- ☐ Sempre
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

D16. Quantas vezes você praticou sexo anal ativo nos últimos 12 meses? (Escolha uma opção)

- ☐ Nenhuma
- ☐ 1 a 3 vezes
- ☐ 4 a 10 vezes
- ☐ Mais de 10 vezes
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

Se D16 for igual a 0, então pule para D18.

D17. Quando você praticava sexo anal ativo, com que frequência usava preservativo? (Escolha uma opção)

- ☐ Nunca
- ☐ Às vezes
- ☐ Sempre
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

D18. Quantas vezes você praticou sexo anal passivo nos últimos 2 meses? (Escolha uma opção)

- ☐ Nenhuma
- ☐ 1 a 3 vezes
- ☐ 4 a 10 vezes
- ☐ Mais de 10 vezes
- ☐ Não sei
- ☐ Não quero responder

Se D18 for igual a 0, então pule para a instrução antes de E1.

D19. Quando você praticava sexo anal passivo, com que frequência usava preservativo? (Escolha uma opção)

- ☐ Nunca
- ☐ Às vezes

- ___ Sempre
- ___ Não sei
- ___ Não quero responder

Seção E – Riscos dos parceiros sexuais

Esta seção fará perguntas a respeito das pessoas com quem você teve relação sexual. Nós perguntaremos especificamente a respeito dos riscos deles (as) para o HIV. Por favor, responda as questões da forma mais sincera que puder. Lembre-se de que “sexo” significa qualquer uma das atividades a seguir: **sexo vaginal** (contato entre pênis e vagina), **sexo oral** (contato entre a boca ou língua de uma pessoa com a vagina, pênis ou ânus de outra), **sexo anal** (contato entre pênis e ânus).

E1. Pelo que você saiba você já teve alguma vez relação sexual com alguém que usava drogas injetáveis? (Ou seja, as drogas eram inseridas dentro da veia usando uma agulha)? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

E2. Pelo que você saiba você já teve alguma vez relação sexual com alguém HIV positivo? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

E3. Pelo que você saiba você já teve alguma vez relação sexual com algum homem homossexual? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

E4. Pelo que você saiba você já teve alguma vez relação sexual com alguém que tenha recebido uma transfusão de sangue? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

E5. Pelo que você saiba você já teve alguma vez relação sexual com alguém que tenha hemofilia? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Seção F - Álcool e uso de drogas

Agora nos perguntaremos questões gerais a respeito de álcool e uso de drogas. Por favor, lembre-se de responder da forma mais sincera que puder.

F1. Com que frequência você ingere cerveja, vinho, destilados e coquetéis? (Escolha uma opção)

- 0 Nunca **Pule para F3**
- 1 1-3 vezes por mês ou menos
- 2 1-2 vezes por semana
- 3 3-6 vezes por semana
- 4 Todos os dias

- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

F2. Quantas doses de bebida você costuma ingerir toda vez que bebe? (Uma dose corresponde a uma taça de vinho ou uma lata de cerveja ou uma taça de coquetel)

___ ___ ___ Numero de doses

- 997 Não sei
- 998 Não quero responder

F3. Você já usou alguma vez droga não-injetável ilegal? Essas drogas podem ser fumadas, cheiradas ou ingeridas pela boca. Alguns exemplos de droga não-injetável ilegal são maconha, haxixe, cocaína, crack, metanfetaminas (também chamada de cristal), ecstasy, cogumelos, e LSD? (Escolha uma opção)

- 0 Não *Se não, pule para F8*
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

F4. Por favor, marque todas as drogas não-injetáveis que você já usou (Escolha uma ou mais opções).

- 1. Maconha
- 2. Haxixe
- 3. Cocaína/ crack
- 4. Metanfetaminas (cristal)
- 5. Ecstasy
- 6. Cogumelos
- 7. LSD

8. Outro

Se F4 não for igual a 8, então pule para F5.

F4a. Por favor, especifique quais as outras drogas não-injetáveis ilegais que você já usou.

F5. Qual foi o primeiro ano que você fez uso de drogas não-injetáveis ilegais?

_____ aaaa

2097 Não sei

2098 Não quero responder

Se F5 for menor que B2, o ano que você inseriu como sendo o primeiro ano de uso de droga não-injetável e menor que o ano do seu nascimento. Por favor corrija o ano de uso de droga não-injetável e pule para F6.

F6. Quando foi o último ano que você usou alguma droga não-injetável ilegal? _____ aaaa

2097 Não sei

2098 Não quero responder

Se F6 for menor que B2 então o ano que você inseriu como sendo o último ano de uso de droga não-injetável e menor que o ano de seu nascimento. Por favor, corrija o ano que você usou droga não-injetável pela ultima vez e pule para F7.

F7. Se você já fumou ou cheirou drogas ilegais, já dividiu canudos ou cachimbos com outras pessoas? (Escolha uma opção)

1 Sempre

2 Às vezes

3 Nunca

7 Não sei

8 Não quero responder

9 Não aplicável

F8. **Você já usou drogas injetáveis? Isto significa aplicar drogas dentro da veia através de uma agulha. Exemplos incluem heroína, cocaína e anfetaminas?**

- 0 Não **Pule para F12**
1 Sim
7 Não sei
8 Não quero responder

F9 **Por favor marque todas as drogas injetáveis que você já usou. (Escolha uma ou mais opções)**

1. Heroína
2. Cocaína
3. Anfetaminas
4. Outras

Se F9 não for igual a 4, então pule para F10.

F9a. Por favor especifique as outras drogas injetáveis que você já usou.

F10. **Quando foi o primeiro ano que você usou drogas injetáveis?**

____ _ aaaa

2097 Não sei

2098 Não quero responder

Se F10 for menor que B2 então o ano que você inseriu como primeiro ano de uso de drogas injetáveis é menor que o ano que você nasceu. Por favor, corrija o ano que você usou drogas injetáveis pela primeira vez e pule para F11.

F11. **Quando foi o último ano que você usou drogas injetáveis?**

____ _ aaaa

2097 Não sei

2098 Não quero responder

Se F11 for menor que F10 então o ano que você inseriu como sendo o último ano de uso de droga injetável é menor que o ano que você usou drogas pela primeira vez. Por favor, corrija o ano que você usou drogas injetáveis pela ultima vez e pule para F12.

F12. Você já usou alguma substância que não foi prescrita pelo seu medico incluindo vitaminas, esteroides anabólicos ou hormônios? (Escolha uma opção)

0 Não ***Se não, pule para G1***

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

F13. **Você já compartilhou agulhas ou seringas com outra pessoa para aplicar alguma substancia não prescrita pelo seu medico, como vitaminas, esteroides anabólicos ou hormônios? (Escolha uma opção)**

0 Não

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

Seção G- Histórico Medico

Na próxima seção nos perguntaremos a respeito de tratamentos médicos que você já tenha feito.

G1. **Você já recebeu alguma transfusão de sangue? (Escolha uma opção)**

0 Não ***Pule para G5***

1 Yes

7 Não sei

8 Não quero responder

G2. **Quantas transfusões você já recebeu? — —**

97 Não sei

98 Não quero responder

G3. Qual foi o ano de sua primeira transfusão de sangue? _ _ _ _

9997 Não sei

9998 Não quero responder

Se G3 for menor que B2 então o ano que você inseriu como sendo o ano em que você recebeu transfusão de sangue pela primeira vez e menor que o ano em que você nasceu. Por favor corrija o ano em que você recebeu transfusão de sangue pela primeira vez e pule para G4.

G4. Qual o nome do local (hospital, hemocentro ou clínica) onde ocorreu essa primeira transfusão? _____

G5. Qual foi o último ano em que você recebeu uma transfusão de sangue?

_ _ _ _

9997 Não sei

9998 Não quero responder

Se G5 for menor que G3 então o ano que você inseriu como sendo o último em que recebeu transfusão de sangue é menor que o ano que você inseriu como sendo o primeiro em que recebeu uma transfusão de sangue. Por favor, corrija o ano em recebeu transfusão pela ultima vez e pule para G6.

G6. Você já recebeu algum transplante de órgão ou tecido?

0 Não *Pule para G8*

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

G7. Por favor, marque o tipo de tecido ou órgão que você transplantou (escolha uma ou mais opções a seguir)

1. Pele (a sua própria pele)

2. Pele (pele de outra pessoa)

3. Fígado
4. Coração
5. Córnea
6. Osso
7. Pulmão
8. Rim
9. Célula hematopoiética / medula óssea
10. Outro

Se G7 não for igual a 10, então pule para G8.

G7a. Por favor, especifique o outro órgão ou tecido. _____

G8. Você já fez alguma cirurgia? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Se G8 não for igual a 1, então pule para G9.

G8a. Por favor, especifique a cirurgia.

G9. Você já extraiu algum dente? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

G10. Você já tratou alguma vez o canal ou fez cirurgia na boca? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Seção H- Outros Potenciais Fatores de Risco

H1. **Você é filho de mãe HIV positivo?**

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

H2. **Você foi amamentado por alguma pessoa HIV positivo?**

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

H3. **Você já passou três ou mais noites na prisão ou delegacia? (Escolha uma opção)**

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

H4. **Você já fez tratamento de acupuntura? (Escolha uma opção)**

- 0 Não *Pule para H6*

- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder
- H5. **Quantas vezes você já fez acupuntura? (Escolha uma opção)**
 - 1 1 vez
 - 2 2 a 5 vezes
 - 3 5 ou mais vezes
 - 7 Não sei
 - 8 Não quero responder
- H6. **Quantas tatuagens você tem no seu corpo? (Escolha uma opção)**
 - 0 0 (não tenho tatuagem) *Pule para H8*
 - 1 1
 - 2 2
 - 3 3 ou mais
 - 7 Não sei
 - 8 Não quero responder
- H7. **Onde você fez a sua tatuagem mais nova? (Escolha uma opção)**
 - 1 Estúdio de tatuagem
 - 2 Em casa, na casa de um amigo ou em festas/ raves
 - 3 Prisão
 - 4 Outro
 - 7 Não sei
 - 8 Não quero responder
- H8. **Quantos piercings de orelha ou no corpo você tem? (Escolha uma opção)**
 - 0 0 (Não tenho piercings) *Pule para H10*
 - 1 1
 - 2 2
 - 3 3 ou mais

- 7 Não sei
- 8 Não quero responder
- H9. **Onde você colocou seu piercing mais novo? (Escolha uma opção)**
 - 1 Farmácia ou clinica medica
 - 2 Estúdio de tatuagem / piercing
 - 3 Em casa, na casa de um amigo ou em festas/ raves
 - 4 Prisão
 - 5 Outro
 - 7 Não sei
 - 8 Não quero responder

Seção I

Agora nós gostaríamos de saber a respeito de contatos que você já teve com pessoas que têm HIV ou testaram positivo para HIV. Em cada questão, por favor, inclua somente membros da família, amigos próximos ou conhecidos (se você for um profissional de saúde, por favor NÃO inclua indivíduos que você tenha cuidado profissionalmente. Nós perguntaremos a respeito desses contatos em breve).

- I1. **Quantas pessoas você conhece que têm HIV atualmente? (Escolha uma opção)**
 - 0 0 (nenhuma) Pule para I3
 - 1 1
 - 2 2 a 4
 - 3 5 ou mais
 - 7 Não sei
 - 8 Não quero responder
- I2. **Quantas pessoas você conhece que têm Doença Falciforme e HIV?**
 - 0 0 (nenhuma)
 - 1 1
 - 2 2 a 4
 - 3 5 ou mais

7 Não sei

8 Não quero responder

13. Você está trabalhando atualmente?

0 Não *Pule para J1 (casos) ou final da tela (controles)*

1 Sim

14. Na sua profissão, você cuida de pessoas ou é exposto a líquidos corporais? (Escolha uma opção)

0 Não

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

15. Você já teve algum acidente perfurante/cortante no seu trabalho (acidentalmente ter sido ferido (a) por agulha ou outro objeto cortante utilizado para tratamento de outra pessoa)? (Escolha uma opção)

0 Não

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

16. Você já teve no seu trabalho algum acidente no qual sangue/ secreções/ fezes de outra pessoa entraram em contato direto com seus olhos, boca ou feridas? (Escolha uma opção)

0 Não

1 Sim

7 Não sei

8 Não quero responder

9 Não aplicável

Seção J – Exposição e Tratamento

Esta é a última seção do questionário. Pode ser difícil para você responder a essas questões, mas lembre-se que não divulgaremos as suas respostas a ninguém.

J1. Qual o nome da clínica onde você faz o tratamento do HIV?

J2. Como você imagina que foi infectado (a) pelo HIV?

J3. Quando você acredita ter sido infectado (a) pelo HIV? (Ano)

____ _ aaaa

2097 Não sei

2098 Não quero responder

J4. Em qual mês você imagina ter sido infectado (a) pelo HIV? (Escolha uma opção)

____ Janeiro

____ Fevereiro

____ Março

____ Abril

____ Maio

____ Junho

____ Julho

____ Agosto

____ Setembro

____ Outubro

____ Novembro

____ Dezembro

____ Não sei

____ Não quero responder

J5. Você está tomando algum tratamento antirretroviral no momento? (Escolha uma opção)

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

J6. **Você já usou tratamento antirretroviral anteriormente? (Escolha uma opção)**

- 0 Não
- 1 Sim
- 7 Não sei
- 8 Não quero responder

Obrigado por responder a este questionário. Se você tiver alguma dúvida ou questionamento, por favor fale com o assistente de pesquisa ou enfermeira. Você também pode contatar o diretor médico do hemocentro ou clínica.

Você terminou o questionário. De agora em diante, **NÃO TOQUE** na tela do computador. Por favor, chame o assistente de pesquisa, o mesmo que o ajudou no início da entrevista. Esta pessoa fechará a tela e o agradecerá por ter participado neste estudo.

Capítulo 5 - Referências bibliográficas

Agasa, S., Dupont, E., Kayembe, T., Molima, P., Malengela, R., Kabemba, S., . . . Gulbis, B.

(2010). Multiple transfusions for sickle cell disease in the Democratic Republic of Congo: The importance of the hepatitis C virus. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine*, 17, 254-259.

doi:10.1016/j.tracli.2010.09.002

Aly Abdel Khalek, M., El-barbary, A. M., Elkalla, F. S., & Essa, S. A.-M. (2012). Prevalence of peripheral neuropathy in Egyptian hepatitis C virus patients: Correlation to some clinical and laboratory parameters. *The Egyptian Rheumatologist*, 34(3), 91-98.

doi:10.1016/j.ejr.2012.04.001

An, Q., Prejean, J., McDavid Harrison, K., & Fang, X. (2013). Association between community socioeconomic position and HIV diagnosis rate among adults and adolescents in the United States, 2005 to 2009. *Am J Public Health, 103*(1), 120-126.

doi:10.2105/ajph.2012.300853

ANVISA. (2018). *RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA-Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências*. Brazil

Asnani, M. R., Bhatt, K., Younger, N., McFarlane, S., Francis, D., Gordon-Strachan, G., & Reid, M. E. (2014). Risky behaviours of Jamaican adolescents with sickle cell disease. *Hematology, 19*(7), 373-379. doi:10.1179/1607845413y.00000000136

Avert. (2017). HIV and AIDS in Brazil. *Global information and education on HIV and AIDS*.

Retrieved from <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/latin-america/brazil>

Azar, S., & Wong, T. E. (2017). Sickle Cell Disease: A Brief Update. *Med Clin North Am, 101*(2), 375-393. doi:10.1016/j.mcna.2016.09.009

Bagasra, O., Steiner, R. M., Ballas, S. K., Castro, O., Dornadula, G., Embury, S., . . . Burchott, S. (1998). Viral burden and disease progression in HIV-1-infected patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol, 59*(3), 199-207.

Barnett, C. F., Hsue, P. Y., & Machado, R. F. (2008). Pulmonary hypertension: an increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection. *Jama, 299*(3), 324-331. doi:10.1001/jama.299.3.324

- Benzaken, A. S., da Cunha, A. R. C., Cattapan, E. A. B., Almeida, E. C., Pinto, F. K. A., Pereira, G. F. M., . . . Vivaldini, S. M. (2018). *Boletim Epidemiologico Hepatites Virais*. (ISSN 2358-9450). Ministerio da saúde
- Blatyta, P. F., Custer, B., Gonzalez, T. T., Birch, R., Lopes, M. E., Lopes Ferreira, M. I., . . . de Almeida-Neto, C. (2013). Undisclosed human immunodeficiency virus risk factors identified through a computer-based questionnaire program among blood donors in Brazil. *Transfusion*, 53(11), 2734-2743. doi:10.1111/trf.12166
- Burnett, A. L. (2012). Sexual Health Outcomes Improvement in Sickle Cell Disease: A Matter of Health Policy? *J Sex Med*, 9(1), 104-113. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02411.x>
- Busch, M. P., Operskalski, E. A., Mosley, J. W., Lee, T. H., Henrard, D., Herman, S., . . . Stram, D. O. (1996). Factors influencing human immunodeficiency virus type 1 transmission by blood transfusion. Transfusion Safety Study Group. *J Infect Dis*, 174(1), 26-33. doi:10.1093/infdis/174.1.26
- Cançado, R. D., & Jesus, J. A. (2007). A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29, 204-206. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300002&nrm=iso
- Carneiro-Proietti, A. B. F., Kelly, S., Miranda Teixeira, C., Sabino, E. C., Alencar, C. S., Capuani, L., . . . Custer, B. (2018). Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-

centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol*, 182(6), 895-908.

doi:10.1111/bjh.15462

Castro, O., Saxinger, C., Barnes, S., Alexander, S., Flagg, R., & Frederick, W. (1990). Prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus and to human T cell leukemia virus type I in transfused sickle cell disease patients. *J Infect Dis*, 162(3), 743-745. doi:10.1093/infdis/162.3.743

Cerqueira, L. R. P., Monteiro, D. L. M., Taquette, S. R., Rodrigues, N. C. P., Trajano, A. J. B., Souza, F. M., & Araujo, B. M. (2017). The magnitude of syphilis: from prevalence to vertical transmission. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 59, e78. doi:10.1590/s1678-9946201759078

Chies, J. A., & Hutz, M. H. (2003). High frequency of the CCR5delta32 variant among individuals from an admixed Brazilian population with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res*, 36(1), 71-75.

Cintho Ozahata, M., Page, G. P., Guo, Y., Ferreira, J. E., Dinardo, C. L., Carneiro-Proietti, A. B. F., . . . Sabino, E. C. (2019). Clinical and Genetic Predictors of Priapism in Sickle Cell Disease: Results from the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study III Brazil Cohort Study. *J Sex Med*, 16(12), 1988-1999. doi:10.1016/j.jsxm.2019.09.012

Cobo Vde, A., Chapadeiro, C. A., Ribeiro, J. B., Moraes-Souza, H., & Martins, P. R. (2013).

Sexuality and sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 35(2), 89-93.

doi:10.5581/1516-8484.20130027

de Almeida-Neto, C., Goncalvez, T. T., Birch, R. J., de Carvalho, S. M., Capuani, L., Leão, S.

C., . . . Custer, B. (2013). Risk factors for human immunodeficiency virus infection among Brazilian blood donors: a multicentre case-control study using audio computer-assisted structured interviews. *Vox Sang*, 105(2), 91-99.

doi:10.1111/vox.12028

de Almeida-Neto, C., Sabino, E. C., Liu, J., Blatyta, P. F., Mendrone-Junior, A., Salles, N. A.,

. . . Murphy, E. L. (2013). Prevalence of serologic markers for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors and incidence and residual risk of transfusion transmission of hepatitis C virus. *Transfusion*, 53(4), 827-834. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03840.x

de Almeida Neto, C., McFarland, W., Murphy, E. L., Chen, S., Nogueira, F. A., Mendrone,

A., Jr., . . . Sabino, E. C. (2007). Risk factors for human immunodeficiency virus infection among blood donors in Sao Paulo, Brazil, and their relevance to current donor deferral criteria. *Transfusion*, 47(4), 608-614. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01161.x

Eholié, S. P., Ouiminga, M., Ehui, E., Nzunetu, G., Ouattara, S. I., Konan, A. V., . . . Bis-

sagnéné, E. (2009). Avascular osteonecrosis of the femoral head in three West

African HIV-infected adults with heterozygous sickle cell disease. *Antivir Ther*, 14(7), 1011-1014. doi:10.3851/imp1398

Ferreira-Junior, O. D. C., Guimaraes, M. D. C., Damacena, G. N., de Almeida, W. D. S., de Souza-Junior, P. R. B., Szwarcwald, C. L., & Brazilian, F. S. W. G. (2018). Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. *Medicine (Baltimore)*, 97(1S Suppl 1), S3-S8. doi:10.1097/MD.00000000000009218

Freitas, S. L. F. d., Ivo, M. L., Figueiredo, M. S., Gerk, M. A. d. S., Nunes, C. B., & Monteiro, F. d. F. (2018). Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 71, 195-205. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000100195&nrm=iso

Godeau, B., Bachir, D., Schaeffer, A., Brun-Buisson, C., Billy, I., Portos, J. L., & Galacteros, F. (1992). Severe pneumococcal sepsis and meningitis in human immunodeficiency virus-infected adults with sickle cell disease. *Clin Infect Dis*, 15(2), 327-329.

Guo, C., Wen, X., Li, N., Wang, Z., Chen, G., & Zheng, X. (2017). Is Cigarette and Alcohol Use Associated With High-Risk Sexual Behaviors Among Youth in China? *J Sex Med*, 14(5), 659-665. doi:10.1016/j.jsxm.2017.03.249

He, W., Neil, S., Kulkarni, H., Wright, E., Agan, B. K., Marconi, V. C., . . . Ahuja, S. K. (2008). Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of HIV-1 from red

- blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe*, 4(1), 52-62. doi:10.1016/j.chom.2008.06.002
- Ide L. E. Y., B. S. (2015). Hepatitis B, C and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infection in Nigerian Children with Sickle Cell Anaemia. *The Nigerian Health Journal*, 15(1), 18-23.
- Imam, I. (2002). Stroke: a review with an African perspective. *Ann Trop Med Parasitol*, 96(5), 435-445. doi:10.1179/000349802125001276
- Jayawardena, T., Hoad, V., Styles, C., Seed, C., Bentley, P., Clifford, V., . . . Gastrell, T. (2018). Modelling the risk of transfusion-transmitted syphilis: a reconsideration of blood donation testing strategies. *Vox Sang*. doi:10.1111/vox.12741
- Kato, G. J., Piel, F. B., Reid, C. D., Gaston, M. H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., . . . Vichinsky, E. P. (2018). Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 18010. doi:10.1038/nrdp.2018.10
- Kelly S, e. a. (2019). Influence of sickle cell disease on susceptibility to HIV infection. *PLoS One*(In press).
- Kharsany, A. B., & Karim, Q. A. (2016). HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. *Open AIDS J*, 10, 34-48. doi:10.2174/1874613601610010034
- Kiyaga C, Hernandez AG, Ssewanyana I, Schaefer BA, McElhinney KE, Ndeezi G, Howard TA, Ndugwa CM, Ware RE, Aceng JR. Sickle cell screening in Uganda: High burden,

human immunodeficiency virus comorbidity, and genetic modifiers. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Aug;66(8):e27807. doi: 10.1002/pbc.27807. Epub 2019 May 16. PMID: 31094093.

Kleinman, S., Busch, M. P., Murphy, E. L., Shan, H., Ness, P., & Glynn, S. A. (2014). The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. *Transfusion*, 54(3 Pt 2), 942-955. doi:10.1111/trf.12468

Kops, N. L., Bessel, M., Horvath, J. D. C., Domingues, C., de Souza, F. M. A., Benzaken, A. S., . . . Wendland, E. M. (2019). Factors associated with HPV and other self-reported STI coinfections among sexually active Brazilian young adults: cross-sectional nationwide study. *BMJ Open*, 9(6), e027438. doi:10.1136/bmjopen-2018-027438

Kourtis, A. P., Bansil, P., Johnson, C., Meikle, S. F., Posner, S. F., & Jamieson, D. J. (2007). Children with sickle cell disease and human immunodeficiency virus-1 infection: use of inpatient care services in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 26(5), 406-410. doi:10.1097/01.inf.0000259953.79654.d0

Kretzer, I. F., do Livramento, A., da Cunha, J., Goncalves, S., Tosin, I., Spada, C., & Treitinger, A. (2014). Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on

- disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *Scientific-WorldJournal*, 2014, 827849. doi:10.1155/2014/827849
- Kumari, N., Ammosova, T., Diaz, S., Lin, X., Niu, X., Ivanov, A., . . . Nekhai, S. (2016). Increased iron export by ferroportin induces restriction of HIV-1 infection in sickle cell disease. *Blood Adv*, 1(3), 170-183. doi:10.1182/bloodadvances.2016000745
- Morasco, B. J., Lovejoy, T. I., Turk, D. C., Crain, A., Hauser, P., & Dobscha, S. K. (2014). Biopsychosocial factors associated with pain in veterans with the hepatitis C virus. *J Behav Med*, 37(5), 902-911. doi:10.1007/s10865-013-9549-y
- Neto, J. P., Lyra, I. M., Reis, M. G., & Goncalves, M. S. (2011). The association of infection and clinical severity in sickle cell anaemia patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 105(3), 121-126. doi:10.1016/j.trstmh.2010.11.007
- Nouraie, M., Nekhai, S., & Gordeuk, V. R. (2012). Sickle cell disease is associated with decreased HIV but higher HBV and HCV comorbidities in U.S. hospital discharge records: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect*, 88(7), 528-533. doi:10.1136/sextrans-2011-050459
- Obaro, S. (2012). Does sickle cell disease protect against HIV/AIDS? *Sex Transm Infect*, 88(7), 533. doi:10.1136/sextrans-2012-050613
- Ogunrinde, O., I. Keshinro, M., & O. Ige, S. (2005). HIV Seropositivity in Children with Sickle Cell Disease. *Annals of African Medicine (ISSN: 1596-3519) Vol 4 Num 3, 4*.

- Ouattara, S. A., Gody, M., Rioche, M., Sangare, A., Meite, M., Akran, V., . . . et al. (1988). Blood transfusions and HIV infections (HIV1, HIV2/LAV2) in Ivory Coast. *J Trop Med Hyg*, 91(4), 212-215.
- Owusu, E. D., Visser, B. J., Nagel, I. M., Mens, P. F., & Grobusch, M. P. (2015). The interaction between sickle cell disease and HIV infection: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 60(4), 612-626. doi:10.1093/cid/ciu832
- Patafino, G. M., de Almeida-Neto, C., Liu, J., Wright, D. J., Mendrone-Junior, A., Ferreira, M. I., . . . Nhlbi Retrovirus Epidemiology Study-ii, I. C. (2012). Number of recent sexual partners among blood donors in Brazil: associations with donor demographics, donation characteristics, and infectious disease markers. *Transfusion*, 52(1), 151-159. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03248.x
- Piel, F. B., Patil, A. P., Howes, R. E., Nyangiri, O. A., Gething, P. W., Dewi, M., . . . Hay, S. I. (2013). Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *The Lancet*, 381(9861), 142-151. doi:10.1016/S0140-6736(12)61229-X
- Pinto, V. M., Tancredi, M. V., Alencar, H. D. R. D., Camolesi, E., Holcman, M. M., Grecco, J. P., . . . Grecco, E. T. O. (2014). Prevalence of Syphilis and associated factors in homeless people of Sao Paulo, Brazil, using a Rapid Test. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17, 341-354. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2014000200341&nrm=iso

- Pluhar, E., McDonnell Holstad, M., Yeager, K. A., Denzmore-Nwagbara, P., Corkran, C., Fielder, B., . . . Diiorio, C. (2007). Implementation of audio computer-assisted interviewing software in HIV/AIDS research. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 18(4), 51-63. doi:10.1016/j.jana.2007.05.002
- Prophet J, Kelly K, Domingo J, Ayeni H, Mekouguem XPD, Dockery B, Allam F, Kaur M, Artis J, Spooner KK, Salemi JL, Olaleye OA, Salihu HM. Severe pre-eclampsia among pregnant women with sickle cell disease and HIV. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jan;11:87-91. doi: 10.1016/j.preghy.2018.01.006. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29523281.
- Rees, D. C., Williams, T. N., & Gladwin, M. T. (2010). Sickle-cell disease. *The Lancet*, 376(9757), 2018-2031. doi:10.1016/s0140-6736(10)61029-x
- Sabino, E. C., Goncalves, T. T., Carneiro-Proietti, A. B., Sarr, M., Ferreira, J. E., Sampaio, D. A., . . . Nhlbi Retrovirus Epidemiology Donor Study-Ii, I. C. (2012). Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil. *Transfusion*, 52(4), 870-879. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03344.x
- Salomon, T., Gomes, I., Ozahata, M. C., Moreira, C. H. V., Oliveira, C. D. L., Goncalves, T. T., . . . Nhlbi Retrovirus Epidemiology Donor Study-Ii, I. C. (2019). Social and behavioral characteristics of male blood donors and their sexual partners: an analysis to define risk subsets. *Transfusion*. doi:10.1111/trf.15388

Samuels-Reid, J. H., Scott, R. B., & Brown, W. E. (1984). Contraceptive practices and reproductive patterns in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*, 76(9), 879-883.

Sanger, M., Jordan, L., Pruthi, S., Day, M., Covert, B., Merriweather, B., . . . Kassim, A.

(2016). Cognitive deficits are associated with unemployment in adults with sickle cell anemia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 38(6), 661-671.

doi:10.1080/13803395.2016.1149153

Saúde, Ministério da. (2016). *Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.*

Schabath, M. B., Villa, L. L., Lazcano-Ponce, E., Salmerón, J., Quiterio, M., & Giuliano, A. R.

(2012). Smoking and human papillomavirus (HPV) infection in the HPV in Men

(HIM) study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(1), 102-110. doi:10.1158/1055-

9965.Epi-11-0591

Souto, Francisco José Dutra. (2016). Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Revista da Sociedade*

Brasileira de Medicina Tropical, 49(1), 11-23. Epub December 22,

2015.<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>.

Ssenyondwa J, George PE, Carlos Bazo-Alvarez J, Mercedes R, Kanywa JB, Naturinda E,

Wasswa PLM, Lubega J. Impact of sickle cell disease on presentation and progres-

sion of paediatric HIV: a retrospective cohort study. *Trop Med Int Health*. 2020

Jul;25(7):897-904. doi: 10.1111/tmi.13408. Epub 2020 May 11. PMID: 32329120.

- Szwarcwald, C. L., Pascom, A. R. P., & de Souza Júnior, P. R. (2015). Estimation of the HIV incidence and of the number of people living with HIV/AIDS in Brazil, 2012. *Journal of AIDS and Clinical Research*, 6(3).
- Waweru, S., & ME, L. J. (1992). Persistent low HIV infection in transfused sicklers as compared to high HIV infection in children presenting with other types of anemia requiring blood transfusion. *Nairob J Med*, 8, 26.
- Williams, H., Silva, R. N. S., Cline, D., Freiermuth, C., & Tanabe, P. (2018). Social and Behavioral Factors in Sickle Cell Disease: Employment Predicts Decreased Health Care Utilization. *Journal of health care for the poor and underserved*, 29(2), 814-829. doi:10.1353/hpu.2018.0060