

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**GÉSSYCA CAVALCANTE DE MELO**

**INCIDÊNCIA E ENVELHECIMENTO POR HIV/AIDS: A INFLUÊNCIA DE  
ASPECTOS ESPACIAIS, SOCIAIS, INDIVIDUAIS E CLÍNICOS**

**ARACAJU  
2020**

**GÉSSYCA CAVALCANTE DE MELO**

**INCIDÊNCIA E ENVELHECIMENTO POR HIV/AIDS: A INFLUÊNCIA DE  
ASPECTOS ESPACIAIS, SOCIAIS, INDIVIDUAIS E CLÍNICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Karina Conceição Gomes Machado de Araújo.

**ARACAJU  
2020**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M528i	<p>Melo, Géssyca Cavalcante de Incidência e envelhecimento por HIV/AIDS: a influência de aspectos espaciais, sociais, individuais e clínicos / Géssyca Cavalcante de Melo ; orientadora Karina Conceição Gomes Machado de Araújo. – Aracaju, 2020. 95 f. : il.</p> <p>Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2020.</p> <p>1. HIV. 2. Epidemiologia. 3. Análise espacial. 4. Vulnerabilidade social. 5. Fragilidade. I. Araújo, Karina Conceição Gomes Machado de, orient. II. Título.</p> <p>CDU 616.98:578.828</p>
-------	---

**GÉSSYCA CAVALCANTE DE MELO**

**INCIDÊNCIA E ENVELHECIMENTO POR HIV/AIDS: A INFLUÊNCIA DE ASPECTOS ESPACIAIS, SOCIAIS, INDIVIDUAIS E CLÍNICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Karina Conceição Gomes Machado de Araújo  
Universidade Federal de Sergipe

---

1º Examinador: Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes  
Universidade Federal de Sergipe

---

2º Examinador: Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos  
Universidade Federal de Sergipe

---

3º Examinador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Shirley Veronica Melo Almeida Lima  
Universidade Federal de Sergipe

---

4º Examinador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Karina Reis  
Universidade de São Paulo

Aos meus companheiros que trabalham  
incansavelmente por um acesso à saúde mais  
acolhedor, equitativo, com menos preconceito e  
estigma;

Aos meus pacientes que vivem com HIV/Aids e  
aos que já partiram desta vida,

dedico este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Eu tenho convicção de que meus passos profissionais e acadêmicos foram trilhados, acima de tudo, sob a permissão de **Deus**. A Ele, toda honra e gratidão que brota do meu íntimo!

Aos meus pais, **Marcos Humberto e Maria Nazaré**, por terem sido pilares fundamentais da minha educação e por ajudar nas minhas decisões da vida.

Ao meu esposo, **Renato Araújo**, por ser ouvidos ativos, porto seguro e parceria em todas as horas, inclusive na construção e publicação de um artigo juntos. No momento de pandemia de coronavírus (COVID-19), tão difícil e incerto para o mundo, conseguimos enxergar o que há em comum em nossas áreas de pesquisa para somar e contribuir com os recentes conhecimentos científicos.

À **Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)** e ao corpo docente do **Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPPCS)** da **Universidade Federal de Sergipe**, pela oportunidade da formação do doutorado na modalidade interinstitucional (DINTER).

Á minha orientadora, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Karina Araújo**, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa, por ter aceitado as minhas ideias e pela confiança depositada em mim desde o início. Sua humanidade e compreensão no mundo acadêmico, que se mostra cada vez mais concorrido, me fez enxergar que o essencial neste processo de doutorado é o aprendizado que se constrói e a capacidade de multiplicá-lo no meu trabalho, aos meus estudantes e na sociedade. Serei grata eternamente!

Ao corpo docente do **Instituto Aggeu Magalhães**, da **Fundação Oswaldo Cruz**, que ministrou o curso de Geoprocessamento e Análise Espacial em Saúde (turma 2018), pelos ensinamentos teóricos e práticos que me permitiram adentrar nos fundamentos deste método, utilizado em minha tese.

Ao **Prof. Dr. Paulo Martins Filho**, por ter me permitido adentrar no valioso conhecimento sobre bioestatística, revisão sistemática e metanálise, métodos também utilizados nesta tese. Por ter aberto as portas de sua casa e do seu grupo de pesquisa, dispensado tempo, atenção e trabalho a mim e a muitos da minha turma para nos proporcionar um aprendizado tão singular e mostrar com atitudes a seriedade da Ciência e da Docência. Jamais esquecerei!

Aos membros da banca examinadora, titulares e suplentes – **Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos**, **Prof. Dr. Marco Prado Antônio Nunes**, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Shirley Veronica Melo Almeida Lima**, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Amélia Maria Ribeiro de Jesus** e **Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos** – pelas contribuições e dedicação na apreciação desta tese. E, de modo especial, à **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Karina Reis**, não somente pela avaliação deste trabalho, mas também por ter sido uma das responsáveis por despertar o meu interesse na pesquisa, assistência, docência e gestão na área do cuidado às pessoas vivendo com HIV/Aids desde o tempo da minha graduação, na Universidade Federal de Alagoas. É uma honra para mim tê-la como participante deste processo final do doutorado!

À minha **turma do DINTER**, especialmente às amigas e professoras **Monique Reis**, **Yáskara Barros**, **Raphaela Teixeira**, **Viviane Biana**, e **Vanina Papini**, por serem ajuda, ouvidos, partilha e esperança na caminhada. Sem elas, o processo do doutorado e as viagens à Aracaju não teriam o mesmo significado. E, ainda mais, à **Aline Carvalho**, por ser auxílio e por não ter medido esforços para construirmos juntas algumas análises, mesmo com Maria Flor no ventre.

Ao **Programa Estadual de IST/HIV/Aids de Alagoas** pela oportunidade de acesso aos dados utilizados nesta tese e à minha querida **equipe do Serviço de Assistência Especializada em IST/HIV/Aids** e do **Programa Municipal de IST/HIV/Aids de Maceió**, pela confiança depositada durante este tempo de coordenação. Os desafios que enfrentamos juntos na assistência e gestão fortalecem ainda mais meu interesse pela pesquisa. De modo especial, à **enfermeira Riviane Tavares**, agradeço por dividir comigo esta missão.

À coordenação e professoras amigas do **curso de Enfermagem da UNCISAL**, por terem compreendido minhas ausências, quando precisei, para me dedicar ao doutorado.

Enfim, aos meus **estudantes, pacientes, amigos e familiares** que, de alguma forma, torceram pela conclusão deste processo de doutorado, agradeço!

## Rio Severino

Um físico à míngua espera a tarde inteira  
Pela assistência que não vem  
Mas vem de tudo n`água suja, escura e espessa deste Rio Severino  
Morte e vida vêm  
Mas quem não tem abc não pode entender HIV  
Nem cobrir, evitar ou ferver  
O rio é um rosário cujas contas são cidades  
À espera de um Deus que dê  
Quem possa lhes dizer  
O que é que você tem  
A quem se pode recorrer  
Me diz, o que é que você tem?

É muita gente ingrata reclamando de barriga d`água cheia  
São maus cidadãos  
É essa gente analfabeta interessada em denegrir  
A boa imagem da nossa nação  
És tu Brasil, ó pátria amada, idolatrada por quem tem  
Acesso fácil a todos os teus bens  
Enquanto o resto se agarra no rosário, e sofre e reza  
À espera de um Deus que não vem  
O que é que você tem?  
Me diz o que é que você tem  
O que é que eu posso te dizer?  
Me diz o que é que você tem

*Os Paralamas do Sucesso*

## RESUMO

**Introdução:** A epidemia do HIV ainda é um problema de saúde pública, especialmente por sua rápida disseminação em espaços geográficos, possibilidade de complicações metabólicas devido à sua cronicidade e pela redução da expectativa de vida de indivíduos que não recebem tratamento oportuno. **Objetivo geral:** Avaliar a influência de aspectos espaciais, sociais, individuais e clínicos na incidência e no envelhecimento por HIV/aids. **Objetivos específicos:** a) Analisar o padrão espacial da incidência de HIV/aids no Estado de Alagoas e sua associação com fatores socioeconômicos e demográficos; b) Analisar a associação entre fatores clínicos e imunológicos (carga viral do HIV, contagem de linfócitos T-CD4+ e exposição à terapia antirretroviral) com o fenótipo de fragilidade em indivíduos que vivem com HIV. **Métodos:** a) Estudo ecológico; as unidades de análise foram os municípios de Alagoas. Foram incluídos os casos diagnosticados entre 2007 a 2016 e registrados no Sistema de Agravos de Notificação. Utilizou-se o modelo de Joinpoint para análise de tendência dos casos. A taxa de incidência foi suavizada pelo método bayesiano local e empregou-se o índice de Moran para análise de dependência espacial através do Terraview. Mapas temáticos foram construídos pelo QGis. Correlação de Spearman, modelo de regressão simples e autocorrelação de Moran Local bivariada comparou as taxas de HIV com indicadores socioeconômicos. b) Revisão sistemática e metanálise realizada em seis bases de dados com os termos “HIV”, “aids” e “frailty.” Foi considerado o fenótipo proposto por Fried para o desfecho. Nove estudos foram incluídos na análise. Utilizou-se Odds Ratio como medida da associação e modelos de efeitos aleatórios calcularam estimativas resumidas. **Resultados:** a) Foram notificados 5454 casos em Alagoas. A taxa de incidência média foi de 17,5 por 100.000 habitantes. Houve tendência linear crescente e significativa da incidência (APC 2007-2013=8,0;  $p<0,05$ ), com elevação maior a partir de 2013 (APC 2013-2016=29,03;  $p<0,05$ ). A estimativa bayesiana discriminou uma heterogeneidade com mais municípios apresentando taxas elevadas e áreas de transição epidemiológica. A análise de Moran mostrou dependência espacial entre os municípios ( $p=0,01$ ). Houve associação entre a taxa de desemprego e o coeficiente de detecção ( $p=0,002$ ). A correlação espacial bivariada entre a taxa de incidência e os indicadores socioeconômicos permitiu evidenciar a dependência espacial da maioria das variáveis ( $p<0,05$ ). O índice de vulnerabilidade social, taxa de analfabetismo, proporção de pessoas de baixa renda, índice de Gini, proporção de domicílios com coleta de lixo, sem energia elétrica, sem água canalizada, com responsáveis do sexo masculino e sem instrução ou com nível fundamental incompleto apresentaram autocorrelação negativa. b) Um total de 7699 indivíduos foram analisados. Houve associação entre o fenótipo de fragilidade com LT-CD4 <350 (OR 2,68, IC 95% 1,68–4,62,  $I^2=46\%$ ), CV detectável (OR 1,67, IC 95% 1,34-2,08,  $I^2=0\%$ ) e antirretroviral contendo inibidor de protease (OR 2,21, IC 95% 1,26-3,89,  $I^2=0\%$ ). **Conclusões:** Reitera-se que a epidemia do HIV tem raízes sociais e intersetoriais. Cada condição socioeconômica dos espaços estudados contribui para as iniquidades que aumentam o risco da aquisição do vírus, portanto, estratégias de prevenção e controle podem ser estabelecidas de acordo com cada realidade. Ademais, as atuais evidências disponíveis mostram uma associação entre o fenótipo de fragilidade em pacientes com infecção pelo HIV com contagem de células T CD4 <350 células, carga viral detectável e em uso de regime de tratamento contendo inibidor de protease. Esses resultados poderão resultar em desdobramentos para pesquisas que ampliem o olhar da ciência para outras problemáticas que vem emergindo devido à condição crônica da infecção pelo HIV e contemplem o manejo de morbidades nessa população.

**Descritores:** HIV. Epidemiologia. Análise espacial. Vulnerabilidade social. Fragilidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** The HIV edemic is still a public health problem, especially due to its rapid spread in geographic spaces, the possibility of metabolic complications due to its chronicity and reduced life expectancy of individuals who do not use timely treatment. **General objective:** To evaluate the influence of spatial, social, individual and clinical aspects on the incidence and aging of HIV/aids. **Specific objectives:** a) Assess the spatial pattern of the HIV/aids incidence index in the State of Alagoas and its association with regional socioeconomic and demographic factors. b) To analyze the association between clinical and immunological factors (HIV-1 viral load, T-CD4 + lymphocyte count and exposure to antiretroviral therapy) with the frailty phenotype in individuals living with HIV/aids. **Methods:** a) Ecological study; the units of analysis were the municipalities of Alagoas. Cases diagnosed between 2007 and 2016 and registered in the Notifiable Diseases System were included. The Joinpoint model was used to analyze the trend of cases. The incidence rate was smoothed by the local Bayesian method and the Moran index was used to analyze spatial dependence using Terraview. Thematic maps were built by QGIS. Spearman's correlation, simple regression model and bivariate Moran Local autocorrelation compared HIV rates with regional socioeconomic indicators. b) Systematic review and meta-analysis carried out in six databases with the terms "HIV", "aids" and "frailty." The phenotype proposed by Fried was considered for the outcome. Nine studies were included in the analysis. Odds Ratio was used as a measure of association; random effects models calculated summary estimates. **Results:** a) 5454 cases were reported in the State. The average incidence rate was 17.5 per 100,000 inhabitants. Throughout the time frame, there was an increasing and significant linear trend in the diagnosis of infection (APC 2007-2013 = 8.0;  $p = <0.05$ ), with a greater increase from 2013 (APC 2013-2016 = 29.03;  $p = <0.05$ ). The Bayesian estimate discriminated a heterogeneity with more municipalities showing high rates and areas of epidemiological transition. Moran's analysis showed spatial dependence between municipalities ( $p=0.01$ ). There was an association between the unemployment rate and the detection coefficient ( $p=0.002$ ). The bivariate spatial autocorrelation between the detection rate and the socioeconomic indicators allowed to show the spatial dependence of most variables ( $p <0.05$ ). The social vulnerability index, illiteracy rate, proportion of low-income people, Gini index, proportion of households with garbage collection, without electricity, without piped water, with male guardians and without education or with incomplete basic level presented negative autocorrelation. b) Data from 7699 individuals were analyzed. There was an association between frailty with LT-CD4  $<350$  (OR 2.68, 95% CI 1.68–4.62,  $I^2 = 46\%$ ), detectable CV (OR 1.67, 95% CI 1.34-2.08,  $I^2 = 0\%$ ) and antiretroviral containing protease inhibitor (OR 2.21, 95% CI 1.26-3.89,  $I = 0\%$ ). **Conclusions:** It is reiterated that the HIV epidemic is due to intersectoral inequalities. Each socioeconomic condition of the studied spaces contributes to the inequities that increase the risk of acquiring the virus, therefore, prevention and control strategies can be established according to each reality. Furthermore, the current available evidence shows an association between the frailty phenotype in patients with HIV infection with a CD4 T cell count  $<350$  cells, detectable viral load and using a treatment regimen containing protease inhibitor. These results may result in developments for research that broaden the view of science to other problems that have emerged due to the chronic condition of HIV infection and include the management of morbidities in this population.

**Descriptors:** HIV. Epidemiology. Spatial analysis. Social vulnerability. Frailty.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Associação entre local de residência e características individuais das pessoas diagnosticadas com HIV/aids entre 2007 a 2016, Alagoas, Brasil.....	43
<b>Tabela 2</b>	Associação entre local de residência e características clínicas dos indivíduos diagnosticados com HIV/aids em 2007 a 2016. Alagoas, Brasil.....	44
<b>Tabela 3</b>	Coeficiente de correlação de Spearman entre a taxa de incidência de HIV/aids e indicadores socioeconômicos de Alagoas, Brasil, 2007-2016.....	49
<b>Tabela 4</b>	Regressão linear simples global entre taxa de incidência transformada de HIV/aids e indicadores socioeconômicos. Alagoas, Brasil, 2007–2016.....	49
<b>Tabela 5</b>	Autocorrelação de Moran local bivariada entre a taxa de incidência de HIV/aids e indicadores socioeconômicos de Alagoas, Brasil, 2007–2016.....	51

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Distribuição e concentração dos casos de aids, segundo município de residência. Brasil, 1980 a junho de 2015.....	27
<b>Figura 2</b>	Distribuição espacial do diagnóstico tardio da aids segundo UF. Brasil, 2015.....	27
<b>Figura 3</b>	Mapa do Brasil com ampliação do mapa do Estado de Alagoas e destaque para a capital Maceió.....	33
<b>Figura 4</b>	Análise exploratória da taxa média de incidência do HIV/aids em Alagoas, Brasil, 2007-2016.....	38
<b>Figura 5</b>	Análise exploratória da taxa transformada de incidência do HIV/aids em Alagoas, Brasil, 2007-2016.....	39
<b>Figura 6</b>	Evolução temporal dos casos diagnosticados de HIV/aids em indivíduos com idade superior a 13 anos. Alagoas, Brasil.....	42
<b>Figura 7</b>	Taxas brutas médias de incidência do HIV/aids. Alagoas, Brasil. A) 2007-2011. B) 2012-2016; Taxas médias de incidência do HIV/aids corrigidas pelo modelo empírico Bayesiano local. C) 2007-2011. D) 2012-2016. Alagoas, Brasil..	46
<b>Figura 8</b>	Box Map das taxas médias de incidência do HIV/aids em Alagoas, Brasil.....	47
<b>Figura 9</b>	Box Map das taxas médias de incidência do HIV/aids em Alagoas, Brasil.....	48
<b>Figura 10</b>	Gráficos de dispersão entre a variável dependente (taxa de incidência do HIV/aids) e os indicadores socioeconômicos dos municípios de Alagoas, Brasil, 2007-2016.....	50
<b>Figura 11</b>	Moran Map das análises bivariadas entre as taxas médias de incidência do HIV/aids e os indicadores socioeconômicos. A) IVS. B) Taxa de analfabetismo. C) Proporção de pessoas de baixa renda. D) Taxa de desemprego. E) IDHM. F) Renda <i>per capita</i> . G) Índice de Gini. H) Proporção de domicílios com coleta de lixo. I) Proporção de domicílios sem energia elétrica.	

	J) Proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário. K) Proporção de domicílios sem água canalizada. L) Proporção de responsáveis do sexo masculino. M) Proporção de responsáveis do sexo feminino. N) Proporção de responsáveis com nível superior completo. O) Proporção de responsáveis sem instrução ou fundamental incompleto. P) Quantidade de UBS. Alagoas, Brasil, 2007 a 2016.....	52
<b>Figura 12</b>	Fluxograma da busca na literatura e processo de seleção dos estudos.....	63
<b>Figura 13</b>	Forest plot para associação entre carga viral do HIV e fragilidade.....	67
<b>Figura 14</b>	Forest plot para associação entre contagem de LT CD4+ e fragilidade.....	67
<b>Figura 15</b>	Forest plot para associação entre exposição à TARV e fragilidade.....	68
<b>Figura 16</b>	Funnel plot da metanálise com avaliação da associação entre fragilidade e aspectos clínicos do HIV.....	69

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Estratégia de busca.....	61
<b>Quadro 2</b>	Características dos estudos incluídos.....	65
<b>Quadro 3</b>	Análise do Risco de viés dos estudos incluídos utilizando a Ferramenta de Avaliação da Qualidade para Estudos de Coorte Observacional e Transversal dos Institutos Nacionais de Saúde.....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Aids** – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- ARV** – Antirretroviral
- AZT** – Zidovudina
- CTA** – Centro de Testagem e Aconselhamento
- FF** – Fenótipo de Fragilidade
- HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana
- IDH** – Índice de Desenvolvimento Humano
- IDHM** – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
- INSTI** – Inibidor de integrase
- IP** – Inibidor de Protease
- IST** – Infecção Sexualmente Transmissível
- NNRTI** – Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo
- OR** – *Odds Ratio*
- PEP** – Profilaxia pós-exposição ao HIV
- PrEP** – Profilaxia pré-exposição ao HIV
- PVHA** – Pessoa vivendo com HIV/aids
- SIG** – Sistema de Informações Geográficas
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- TARV** – Terapia Antirretroviral
- UF** – Unidade Federativa

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	17
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	22
2.1 A epidemia do HIV/Aids no Brasil: avanços e desafios atuais.....	22
2.2 A infecção pelo HIV/aids e a importância dos espaços geográficos.....	25
2.3 O processo de envelhecimento e a síndrome da fragilidade em PVHA	29
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	31
<b>CAPÍTULO 1: ANÁLISE ESPACIAL DA INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO POR HIV/AIDS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES SOCIAIS</b> .....	32
<b>1 MÉTODOS</b> .....	32
1.1 Desenho do estudo.....	32
1.2 Área do estudo.....	32
1.3 Fonte de dados e medidas.....	34
1.4 Análise estatística.....	37
1.5 Análise espacial.....	39
1.6 Aspectos éticos.....	41
<b>2 RESULTADOS</b> .....	42
2.1 Caracterização coletiva e individual dos indivíduos diagnosticados com HIV/aids.....	42
2.2 Padrão espacial da taxa de detecção do HIV/Aids em Alagoas.....	45
2.3 Análise espacial da taxa de incidência do HIV/aids e indicadores socioeconômicos.....	48
<b>3 DISCUSSÃO</b> .....	53
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	58
<b>CAPÍTULO 2: ENVELHECIMENTO E FENÓTIPO DE FRAGILIDADE EM PVHA</b> .....	59
<b>1 MÉTODOS</b> .....	59
1.1 Desenho do estudo.....	59
1.2 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade.....	59
1.3 Estratégia de busca.....	60
1.4 Seleção dos estudos.....	61

<b>1.5 Extração de dados e avaliação de risco de viés.....</b>	<b>61</b>
<b>1.6 Análise dos dados.....</b>	<b>62</b>
<b>2 RESULTADOS.....</b>	<b>63</b>
<b>2.1 Seleção dos estudos.....</b>	<b>63</b>
<b>2.2 Características dos estudos.....</b>	<b>64</b>
<b>2.3 Avaliação de risco de viés.....</b>	<b>65</b>
<b>2.4 Fenótipo de fragilidade e carga de RNA do HIV-1.....</b>	<b>66</b>
<b>2.5 Fenótipo de fragilidade e contagem do LT CD4+.....</b>	<b>67</b>
<b>2.6 Fenótipo de fragilidade e exposição à TARV.....</b>	<b>67</b>
<b>2.7 Análise de sensibilidade e viés de publicação.....</b>	<b>68</b>
<b>3 DISCUSSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>87</b>
<b>APÊNDICE C.....</b>	<b>88</b>
<b>APÊNDICE D.....</b>	<b>90</b>
<b>APÊNDICE E.....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO B.....</b>	<b>93</b>

## APRESENTAÇÃO

Esta tese se propôs, primeiramente, a analisar as relações entre incidência de casos do HIV/aids e espaço geográfico em um Estado da região do nordeste brasileiro. Esse tipo de análise possibilita investigar tendências de longo prazo e aglomeração espacial que podem possibilitar a identificação de demandas específicas, locais prioritários e intervenções de controle mais eficazes, com vistas a reduzir custos em saúde por diagnosticar oportunamente os indivíduos com sorologia desconhecida, tornar possível o acesso ao tratamento e, conseqüentemente, quebrar o ciclo de transmissibilidade e diminuir a morbimortalidade em decorrência de infecções oportunistas.

Ademais, para além do conhecimento ampliado da dinâmica da doença, o processo de envelhecimento nas PVHA também foi estudado na construção deste material acadêmico, por meio da produção de uma revisão sistemática e metanálise. Isso permitiu identificar aspectos clínicos associados à infecção pelo HIV, que há um tempo tornou-se crônica, com o surgimento de comorbidades e síndromes metabólicas geriátricas.

Por tratar-se de análises que demandam tipos de estudos distintos, as seções desta tese foram divididas em capítulos com metodologias e resultados específicos, no intuito de que seja mantida coerência e melhor entendimento na leitura dos achados. Antes disso, uma revisão acerca da disseminação da epidemia do HIV no Brasil, da importância da sua relação com os espaços geográficos e do envelhecimento das PVHA é apresentada no tópico de revisão de literatura.

Vale ressaltar ainda que, em meio ao processo de doutorado e finalização deste trabalho, mais especificamente no início do ano 2020, o mundo se deparou com o surgimento da pandemia do novo coronavírus (COVID-19). Essa situação de calamidade pública suscitou a importância de que a pesquisadora também concentrasse seus esforços para a produção de conhecimento na nova temática, sobretudo para melhor entendimento do comportamento epidemiológico da infecção e enfrentamento da pandemia, tal qual o campo da ciência faz desde o início da epidemia pelo HIV e de tantas outras infecções.

Nesta oportunidade, houve a produção de três artigos com a adoção de técnicas de análise semelhantes a desta tese (geoprocessamento e metanálise), os quais foram todos publicados em periódicos indexados. As produções (Apêndice B-E)

atenderam aos critérios estabelecidos pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Sergipe e somam à produção científica elaborada durante o processo de formação doutoral.

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o reconhecimento dos seus primeiros casos, a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) representa um agravo à saúde pública por envolver problemáticas clínicas, epidemiológicas, sociais, econômicas e políticas. Isso se deve, especialmente, por sua rápida disseminação em regiões geográficas e grupos populacionais prioritários, pela possibilidade de complicações metabólicas devido ao seu caráter crônico e pela redução da expectativa de vida de indivíduos que não recebem tratamento oportuno, sobretudo em países de média e baixa renda (BAYER; OPPENHEIMER, 2007; EPPS; KALAYJIAN, 2017; GALVÃO, 2002a).

Atualmente, estima-se em 37,9 milhões o número de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo, sendo a América Latina considerada a terceira região mais afetada (UNAIDS, 2019). Dentro dessa região, o Brasil é o país mais atingido em números absolutos (UNAIDS, 2019), apesar do destaque global inovador no cenário de tratamento da infecção devido à produção local de medicamentos e aos protocolos de tratamento antirretroviral (TARV) gratuito e de acesso universal proporcionados pelo modelo do Sistema Único de Saúde (SUS) (GALVÃO, 2002a; GALVÃO, 2002b). De 1980 até 2018, foram detectados 982.129 indivíduos com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) no país, o que representa uma taxa de prevalência de 0,4% na população em geral, com uma taxa de incidência de 18,3 casos a cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2018).

A redução na taxa de incidência de aids observada de forma geral no país entre 2007 e 2017 ainda é discreta e algumas regiões. Porém, a região Nordeste, tem apresentado um aumento substancial dos casos detectados no mesmo período, o que sugere a existência de epidemias concentradas. No Estado de Alagoas, especificamente, houve um incremento de 77% nessa taxa entre 2007 e 2017, com um registro de 18 casos da doença por 100.000 habitantes (BRASIL, 2018).

De modo semelhante, os dados relacionados à mortalidade de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) não seguem uma tendência uniforme entre as regiões brasileiras. Em dez anos, houve uma redução de 5,6 para 4,8 óbitos por 100.000 habitantes no país. No entanto, as regiões Norte e Nordeste, com exceção da Bahia, apresentaram incremento nos óbitos. O Estado de Alagoas apresentou um aumento de 65% nesse indicador, passando de uma taxa de 2,4 para 4 casos de mortes por causas relacionadas à aids entre 2007 e 2017 (BRASIL, 2018). Além da relação com

diagnósticos tardios, esses dados também indicam que possíveis oportunidades foram perdidas para o tratamento oportuno e a adesão ao seguimento.

O cenário de tendências sobre o agravo, com perfis epidemiológicos distintos e com distribuição heterogênea, que varia geograficamente entre regiões e espaços intraurbanos, sugere a hipótese de uma estreita relação entre a determinação social da epidemia e contextos geográficos. Uma análise geral realizada com os casos de aids dos anos de 1996 a 2011 no Brasil descreveu um aumento do risco de transmissão de modo peculiar nos eixos da Região Nordeste nos municípios de Recife a João Pessoa, com aparecimento de áreas com densidade média nas regiões de Belém, São Luís, Maceió, Aracaju e Salvador, o que aponta a necessidade de pesquisas aprofundadas nesses locais (SOUZA; PINTO JÚNIOR, 2016).

De modo semelhante, a literatura internacional relatou a existência de subepidemias regionais e evidenciou associações entre o agrupamento espacial da incidência e mortalidade por HIV em áreas com diversificadas especificidades individuais, socioeconômicas, populacionais e de migração (BARANKANIRA; MOLINARI; NIYONGABO et al., 2016; BOSE, 2017; MOMENYAN; KAVOUSI; POOROLAJAL et al., 2018; QIAN; GUO; XING et al., 2016; WABIRI; SHISANA; ZUMA et al., 2016; ZHANG; TANG; LI et al., 2017).

Assim, diante do desafio atual da permanência do aumento de casos do HIV e mortalidade causada pela aids em determinadas regiões, torna-se essencial investigar os determinantes que ainda permeiam os casos da infecção e a sua progressão para a morbimortalidade, uma vez que, atualmente, a infecção possui diagnóstico facilitado e tratamento disponível.

As implicações de pesquisas dessa natureza para a área da saúde estão voltadas no sentido de oferecer evidências que pautem o aperfeiçoamento dos fluxos da rede pública em relação ao reforço na prevenção, à oferta de testagem e tratamento da infecção pelo HIV. Isso permitirá melhor visibilidade do comportamento da epidemia, de modo a contribuir para a redução da cadeia de transmissão do vírus, que atualmente ainda é considerada desalentadora, a partir da identificação de especificidades regionais que divergem no país, sendo também importante buscar a elucidação da singularidade associada aos casos de PVHA na era pós TARV.

Ademais, para além do conhecimento ampliado da dinâmica da doença, o processo de envelhecimento nas PVHA resultou no surgimento de comorbidades crônicas e problemas metabólicos geriátricos, a exemplo da síndrome de fragilidade

que parecem se desenvolver mais precocemente neste público quando comparado com a população em geral (TRICKEY; MAY; VEHRESCHILD et al., 2017). Por requerer uma ampliação do olhar da ciência para que a assistência das pessoas vivendo com HIV/aids contemplem o manejo dessas novas comorbidades, este fenômeno também foi estudado na presente tese.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A epidemia do HIV/aids no Brasil: avanços e desafios

A epidemia do HIV/aids no mundo possui aspecto histórico peculiar, no qual as circunstâncias políticas e socioculturais que envolvem o seu aparecimento pautaram o conceito de doenças emergentes em uma época que o interesse científico começava a se voltar, sobretudo, ao contexto do aumento de complicações por doenças crônicas degenerativas (DOURADO; BASTOS, 2011).

Isso ocorreu porque, apesar de estudos moleculares referirem a circulação do HIV por volta da década de 1950 na África, foi apenas no início de 1980 que a epidemia se tornou conhecida. Foi identificada uma doença fatal que, inicialmente, atingiu o segmento restrito a homens homossexuais nas metrópoles norte-americanas, mas que, posteriormente, estendeu-se a grupos sociais supostamente protegidos. A partir de 1990, a infecção começou a ser detectada paulatinamente entre heterossexuais, mulheres e em pessoas com baixa escolaridade e nível socioeconômico (FONSECA; SZWARCOWALD; BASTOS, 2002), o que conferiu à epidemia um dinamismo pronunciado mundialmente.

Diante de um cenário de escassos recursos terapêuticos, grave morbidade e acentuado número de mortes, as primeiras iniciativas do governo brasileiro começaram a surgir em 1985 com a criação de um programa para o controle do HIV/aids. Concomitante às mobilizações sociais para a construção das bases do SUS, em 1988, os movimentos de luta contra o HIV/aids representaram um fator importante para impulsionar a decisão do país em iniciar uma política de fornecimento de medicamentos para tratamento das infecções oportunistas relacionadas à imunossupressão causada pela doença (BRASIL, 2015; GALVÃO, 2002b).

Em 1991, o Brasil já havia registrado aproximadamente 12 mil casos de aids e, no ano seguinte, a primeira opção de tratamento específico para a infecção com o medicamento Zidovudina (AZT) foi incluído no SUS. Em 1993, começou a ocorrer a produção local do medicamento, estratégia que denotou ao país destaque internacional como modelo de enfrentamento da epidemia. Três anos depois, o surgimento da terapia tripla foi anunciado e incluído no Brasil, mas somente foi incorporado para situações clínicas específicas de imunodeficiência agravada, cuja

contagem sanguínea do marcador imunológico - linfócitos do tipo T CD4+ - era igual ou inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2015; GALVÃO, 2002b).

Com o passar dos anos, ao mesmo tempo em que a mortalidade diminuía em 50% e a qualidade de vida das PVHA melhorava significativamente, os protocolos de tratamento da infecção tornavam-se mais acessíveis e antirretrovirais (ARV) menos tóxicos eram incluídos; em 2010, o tratamento era recomendado aos pacientes com contagem sanguínea dos linfócitos T CD4+ igual ou inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> e/ou para indivíduos com determinadas coinfeções (BRASIL, 2015). No final de 2013, deu-se início ao protocolo de tratamento como prevenção (*treatment as key to prevention* - TasP) no Brasil, que consistiu na universalização da TARV para todas as PVHA, independentemente da sua situação imunológica, estratégia que ainda perdura no país (BRASIL, 2018).

Assim como aconteceu com o tratamento, no campo do diagnóstico as estratégias também tornaram-se inovadoras ao longo da epidemia, especialmente com a implantação dos testes rápidos na atenção básica, preconizadas através da Portaria nacional nº 77, de 12 de janeiro de 2012 (BRASIL, 2012), que vem ocorrendo de forma gradual, considerando a necessidade de treinamento das equipes de unidades básicas de saúde e preparação dos serviços.

A simplicidade na execução e no resultado do exame, assim como a permissão para realização dos testes rápidos por técnicos e auxiliares de enfermagem, sob laudo e supervisão de enfermeiros, conferida pela normativa do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) nº244/2016, passou a permitir à população maior acesso e possibilidade de descobrir seu diagnóstico oportunamente com o apoio imediato de profissionais de saúde capacitados para aconselhamento no momento pré e pós testagem.

No âmbito do monitoramento da infecção, além dos médicos, os profissionais enfermeiros também passaram a solicitar os exames rotineiros de contagem de LT CD4+/CD8+ e carga viral do HIV, conforme nota informativa do Departamento Nacional de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) nº 47/2016 (BRASIL, 2016). Essa estratégia proporcionou a melhoria dos fluxos assistenciais dos serviços de saúde e, ainda, conferiu a possibilidade para maior agilidade e resolutividade na primeira consulta aos recém-diagnosticados, contribuindo para maior vinculação e retenção das PVHA nesses serviços.

A área da prevenção da infecção pelo HIV também apresentou mudanças inovadoras, ainda que de maneira mais lenta e incipiente no Brasil quando comparadas a outros países. A ideia da centralidade das campanhas apenas na importância do uso do preservativo vem se mostrando insuficiente diante da não estabilização dos casos em determinadas regiões, denominado por autores como “fadiga da prevenção” (ADAM; HUSBANDS; MURRAY et al., 2005; DOURADO; MACCARTHYII; REDDY et al., 2015).

Com o desenvolvimento de pesquisas que evidenciam a eficácia de outras tecnologias, o Brasil vem apresentando uma política de prevenção combinada na tentativa de conter novos casos. Dentre um conjunto de intervenções, essa estratégia inclui o reforço da adesão ao tratamento de PVHA como medida para a não transmissibilidade do HIV devido ao alcance da carga viral sanguínea indetectável - mesmo na presença de relações sexuais sem o uso do preservativo. Além disso, a prevenção combinada também inclui a assistência mais próxima às pessoas que fazem parte do segmento de maior vulnerabilidade à infecção através da oferta de autotestagem e de profilaxias pré e pós exposição sexual consentida (PrEP e PEP) com terapia dupla de ARV combinada com a escuta ativa e avaliação individualizada de vulnerabilidades comportamentais para o HIV e outras IST (BRASIL, 2017; GRINSZTEJN; HOAGLAND; MOREIRA et al., 2018; JOHNSON; KENNEDY; FONNER et al., 2017).

Diante desse cenário de avanços, no entanto, é questionável o fato da epidemia ainda continuar em crescimento. A cronicidade da infecção talvez tenha possibilitado a banalização do olhar da população para o problema e ofuscado as informações sobre as consequências do próprio vírus e da exposição aos ARV a longo prazo no organismo. Ressalta-se um maior risco de desenvolvimento de síndromes geriátricas pelo envelhecimento precoce (TRICKEY; MAY; VEHRESCHILD et al., 2017) ou a possibilidade da transmissão de cepas de vírus resistentes e o desenvolvimento de incapacidades por infecções oportunistas diante da falha de adesão ao tratamento.

Ademais, se os avanços nas estratégias biomédicas são notáveis na história da epidemia do HIV/aids no Brasil, por outro lado, sua implementação e consolidação na prática assistencial não é homogênea nas diferentes regiões. Ainda, os problemas na rede de saúde pública e o descuido do Estado em relação às desigualdades sociais também são marcantes no país (GRANGEIRO; ESCUDER; CASTILHO, 2010; VIEIRA; ROCHA; HEAD et al, 2014). Existe um cenário de precarização da atenção

primária à saúde e do próprio modo de assistência dos profissionais de saúde em relação às Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST); muitas estratégias governamentais ignoram as relações de opressão advindas das desigualdades de gênero, sexo, cor/etnia, orientação sexual, renda, escolaridade, cultura e localização de moradia em regiões periféricas, o que confere maior vulnerabilidade individual, coletiva e programática a alguns indivíduos do que a outros (BASTOS; SZWARCOWALD, 2000).

Deve-se considerar que a representação da ideia da infecção pelo HIV como sentença de morte foi alterada, porém viver com o vírus ainda implica atualmente em intensa carga moral vista por “promiscuidade” e “perigo” pela sociedade, a qual produz marginalização dos pacientes por estigma e preconceito. Isso pode acarretar isolamento, baixa procura pelos serviços de saúde, adesão irregular ao tratamento pelas PVHA e falta de comunicação sobre prevenção nas escolas, nos domicílios e nos relacionamentos afetivos, tornando difícil a quebra da transmissibilidade do vírus (OSKOUIE; KASHEFI; RAFII et al, 2017; RUEDA; MITRA; CHEN et al, 2016).

Esse desafio torna-se pronunciado diante da mais recente estratégia brasileira, que se encontra em processo de descentralizar a assistência em saúde voltada às PVHA para as unidades de atenção básica, em uma tentativa de ruptura em relação às diretrizes políticas até então implementadas no país, consideradas centralizadoras, ou seja, com foco nos serviços especializados, localizados, em sua maioria, nas capitais dos Estados, para atender uma demanda residente em longas distâncias (ZAMBENEDETT; SILVA, 2016).

Por conseguinte, para além dos aspectos biológicos da infecção, é preciso debruçar-se sobre uma visão ampliada de fatores sociais, culturais e contextuais na análise do HIV/Aids. Assim, o próximo capítulo desta seção aborda como o ambiente geográfico pode ser considerado como fator importante para o entendimento da epidemia.

## **2.2 A infecção pelo HIV/aids e a importância dos espaços geográficos**

Historicamente, a saúde passou a ser entendida socialmente como um processo muito mais complexo do que a ausência de doenças, envolvida com fatores além daqueles relacionados ao organismo humano e a intervenções de caráter

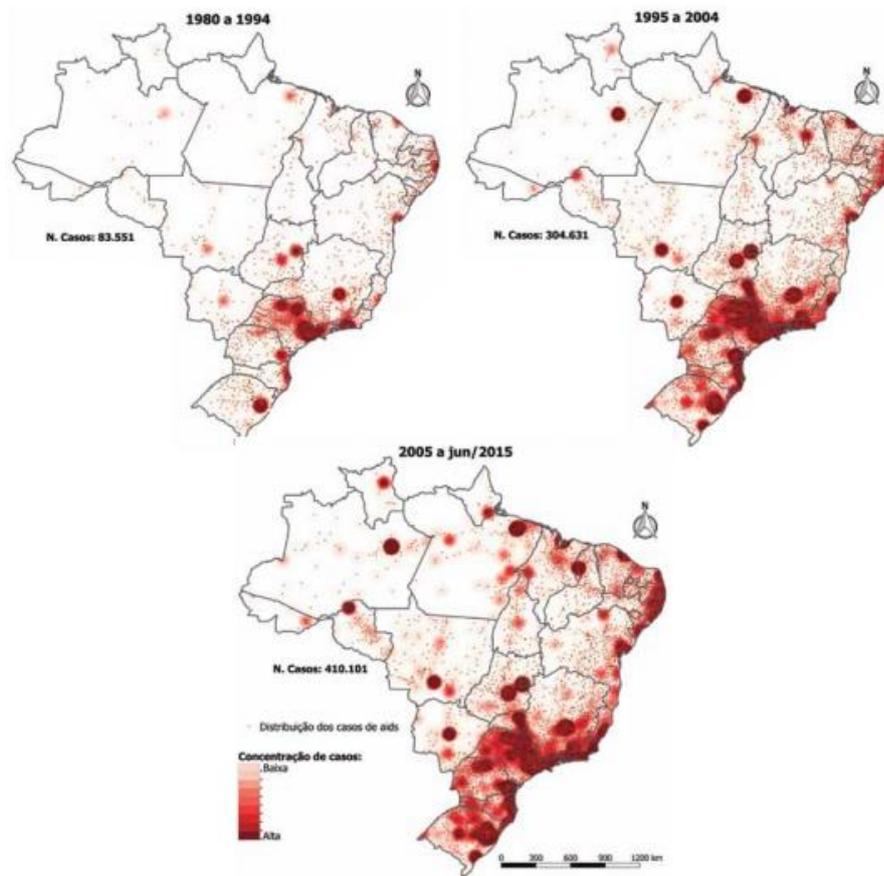
puramente clínicos e biomédicos. Nesse contexto, o indivíduo é notado a partir de um nível populacional de relações, no qual o aspecto psicológico, o ambiente natural e aquele construído coletivamente, permeado por condições de alimentação, moradia, educação, fonte de renda, lazer, liberdade e acesso à assistência em saúde, influenciam as diferentes situações que afetam o seu bem-estar (HARADA; PEDREIRA; VIANA, 2013).

São nos espaços territoriais onde acontecem exposições que demandam necessidades de saúde em diferentes graus (MOREIRA; NICO; TOMITA, 2007). No nível coletivo ou programático, a falta, insuficiência ou o desconhecimento de opções para prevenir ou suprimir situações de vulnerabilidade afetam o processo saúde-doença dos grupos populacionais que, por sua vez, pode atingir progressivamente outros grupos de diferentes hierarquias - metrópole global, centro regional e local - devido às inevitáveis conexões existentes entre os espaços circundantes e distantes (BRASIL, 2014).

Diante dessa perspectiva, é possível compreender que, a depender do grau de relação e importância que um município exerce sobre outros, pode-se haver um efeito maior ou menor na irradiação de doenças (BRASIL, 2014). Isso aconteceu no início da disseminação da Aids no Brasil: as metrópoles nacionais foram inicialmente atingidas, difundindo-se para os centros regionais e, posteriormente, para menores aglomerados urbanos dos interiores, fase temporal que passou a ser denominada de interiorização da epidemia, acompanhada pela pauperização dos casos.

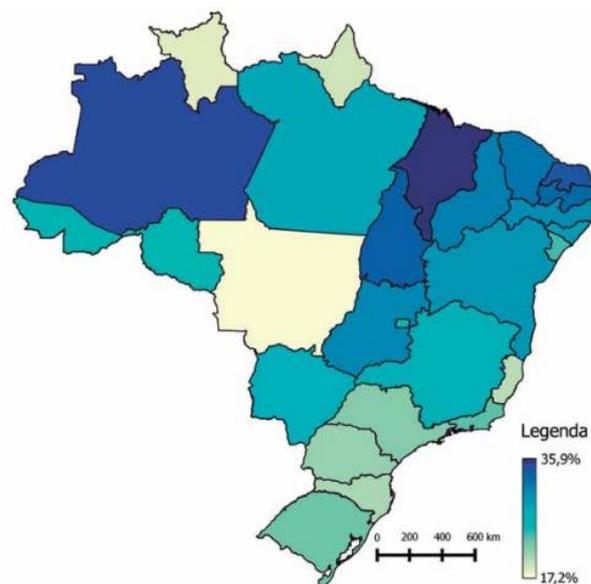
Ademais, observam-se importantes diferenças ao longo do tempo nas proporções de distribuição e concentração do HIV/aids segundo sua origem em relação às regiões do país, conforme observado na Figura 1, e também na distribuição espacial do diagnóstico tardio da doença entre as unidades federativas (UF), com áreas de risco aumentado (Figura 2) (BRASIL, 2015). Assim, questiona-se sobre a existência da heterogeneidade possivelmente provocada por uma estreita relação entre a determinação social da epidemia e especificidades dos contextos geográficos (SOUZA; PINTO JÚNIOR, 2016).

**Figura 1:** Distribuição e concentração dos casos de aids, segundo município de residência. Brasil, 1980 a junho de 2015.



Fonte: BRASIL, 2015.

**Figura 2:** Distribuição espacial do diagnóstico tardio da aids segundo UF. Brasil, 2015.



Fonte: BRASIL, 2015.

Algumas vertentes epidemiológicas emergiram de forma pioneira a partir dos esforços de vigilância do HIV/Aids, e uma dessas é a renovação e revalorização das dimensões sociais e contextuais da epidemiologia, e o desenvolvimento de estratégias metodológicas próprias, como a análise estatística espacial, e de técnicas de mapeamento digital denominados Sistemas de Informações Geográficas (SIG) (DOURADO; BASTOS, 2018). Essa abordagem visa, especialmente, a conceituação ampliada e aprofundada do conceito vulnerabilidade, que parte da dimensão individual às dimensões meso e macrosociais e considera contextos coletivos da comunidade, do país - com suas políticas sociais e particularidades de acesso desigual - e de regiões de todo o mundo de forma integrada (BASTOS; SZWARCOWALD, 2000).

Embora a dimensão pessoal seja irreduzível, uma vez que sempre haverá a liberdade dos indivíduos em meio às representações coletivas, é válido e necessário lançar um olhar para estudos que analisem variáveis sociais, com a reflexão de que as mudanças comunitárias, estruturais e até mesmo culturais, atingem simultaneamente grande número de pessoas e podem perpassar por várias gerações (BASTOS; SZWARCOWALD, 2000).

A concepção de considerar os espaços geográficos além do que panos de fundos nos quais vivem os indivíduos parte do reconhecimento, adquirido por meio da própria evolução da epidemiologia enquanto ciência da saúde, de uma necessidade de se buscar transformações estruturais no sistema desencadeante das iniquidades (MOREIRA; NICO; TOMITA, 2007). Portanto, o acompanhamento sistemático da infecção pelo HIV, especificamente, não pode ser desvinculado da sua dimensão espacial, pois, do contrário, pode ser pouco efetivo no âmbito da produção da saúde por desconsiderar as singularidades populacionais do ambiente.

Sob essa perspectiva, o estudo da epidemia do HIV/Aids proposto na presente tese pode encontrar na espacialização dos casos uma associação entre suas ocorrências e possíveis determinantes, por permitir a integração de dados socioambientais com dados de saúde (BRASIL, 2014) e por sustentar o pressuposto de que diferenciados modos de inserção social refletem não somente a desigual distribuição territorial, mas também perfis epidemiológicos distintos (CZERESNIA; RIBEIRO, 2000).

### 2.3 O processo de envelhecimento e a síndrome da fragilidade em PVHA

Ao longo do tempo, pessoas soropositivas apresentaram expectativa de vida mais longa e melhor devido à possibilidade de manter a carga plasmática viral em níveis indetectáveis, capacidade de controle imunológico e prevenção de doenças oportunistas (EPPS; KALAYJIAN, 2017; JIMÉNEZ et al., 2018). As mortes relacionadas à Aids diminuíram mais de 51% desde 2004 no mundo (ONUSIDA, 2019) e a expectativa média de vida após o início da TARV aumentou 25 a 43 anos em países de baixa/média e alta renda, respectivamente (TEERAANANCHAI et al., 2017). Os resultados de um grande estudo multicorte realizado nos Estados Unidos e na Europa (Colaboração da Coorte de TARV) mostraram que pessoas vivendo com HIV que iniciaram TARV nos últimos dez anos atingiram uma contagem de CD4 de mais de 350 células/ $\mu$ L em um ano após o início do tratamento, atingindo uma expectativa de vida próxima da população em geral (TRICKEY; MAY; VEHRESCHILD et al., 2017).

O envelhecimento de indivíduos vivendo com HIV ou mesmo a aquisição do vírus entre idosos amplia a abordagem para o manejo de possíveis complicações metabólicas e comorbidades relacionadas às síndromes geriátricas que parecem se desenvolver mais rapidamente quando comparadas à população da mesma faixa etária que não possui o vírus (ENGEL; RAFFENBERG; MARZOLINI et al., 2018; EPPS; KALAYJIAN, 2017). As infecções virais causam uma ativação constante do sistema imunológico adaptativo e inato, com disfunção das células B, razão de linfócitos T CD4/CD8 invertida e elevação de citocinas pró-inflamatórias, o que leva ao desenvolvimento prematuro da fragilidade (CARVALHO; MENDES; SANTOS et al., 2018; ÖNEN; OVERTON, 2011), caracterizada por maior vulnerabilidade a fatores ambientais e menor reserva fisiológica (FRIED; TANGEN; WALSTON et al., 2001).

Existem evidências emergentes sobre a associação entre infecção por HIV e fragilidade. Uma revisão sistemática de estudos observacionais descreveu uma prevalência de fenótipo de fragilidade variando de 5,0% a 28,6% entre PVHA (LEVETT; CRESSWELL; MALIK et al., 2016). Possíveis preditores de fragilidade em indivíduos HIV positivos também foram sugeridos, mas não há metanálise para avaliar a força das evidências (BLANCO; BARRIO; RAMALLE-GÓMARA et al., 2019; ÖNEN; OVERTON, 2011).

Além disso, estudos mostraram que, apesar da diminuição do risco de morte em pacientes tratados com TARV, a disfunção mitocondrial induzida pelas medicações a longo prazo pode estar associada a doenças cardiovasculares (ANUURAD; SEMRAD; BERGLUND, 2009; EIRIN; LERMAN; LERMAN, 2014; HEMKENS; BUCHER, 2014; MANDA; BANERJEE; BANKS et al., 2011), insuficiência renal (BAYNES; TEGENE; GEBREMICHAEL et al., 2017; IZZEDINE; HARRIS; PERAZELLA et al., 2009; KALYESUBULA; PERAZELLA, 2011; NSAGHA; POKAM; CLEMENT et al., 2015), disfunção neurocognitiva (CARROLL; BREW, 2017; CLIFFORD; ANCES, 2013; KOPSTEIN; MOHLMAN, 2019; SAYLOR et al., 2016) e fraturas ósseas (BATTALORA; YOUNG; OVERTON, 2014; COLLIN, DUVAL, LE et al., 2009; ILHA; COMIN E COPEL et al., 2018; OFOTOKUN; WEITZMANN, 2010; VLOT GRIJSEN; PRINS et al., 2018). Apesar da relação potencial entre TARV e sintomas e comorbidades do envelhecimento, existe uma lacuna no que se refere ao motivo pelo qual a população infectada com HIV tratada com sucesso mostra sinais de envelhecimento prematuro e acelerado (SMITH; BROER; BRUL et al., 2013).

A fragilidade tem sido caracterizada como uma síndrome multidimensional resultante de dano celular cumulativo ao longo da vida e é identificada como o principal preditor de resultados adversos em idosos mais velhos (NG; CAMOUS; SHWE et al., 2015). Do ponto de vista clínico, a fragilidade é importante porque constitui uma condição de maior risco de resultados adversos à saúde, incluindo quedas, mobilidade reduzida, menos independência, hospitalização, incapacidade e morte (FRIED; TANGEN; WALSTON et al., 2001; MORLEY; VELLAS; VAN et al., 2013). Estudos já apontaram que a remodelação do sistema imunológico adaptativo durante o envelhecimento, caracterizada pelos altos níveis de CD8 + e baixos níveis de células T CD4 +, contribui para o aumento do meio sistêmico da citocina pró-inflamatória sistêmica e é preditiva de fragilidade em idosos (FÜLÖP; LARBI; PAWELEC, 2013; SEMBA; MARGOLICK; LENG et al., 2005).

Desta forma, compreender como os componentes do envelhecimento imune interagem e estão associados ao declínio fisiológico e ao aumento da vulnerabilidade a estressores, como observado em indivíduos HIV positivos, é crucial para o desenvolvimento de terapias eficazes para impedir o desenvolvimento ou a progressão da fragilidade.

### 3 OBJETIVOS

#### **Geral:**

Avaliar a influência de aspectos espaciais, sociais, individuais e clínicos na incidência da infecção por HIV/aids e no envelhecimento das pessoas que vivem com HIV/aids.

#### **Específicos:**

- a) Analisar o padrão espacial da incidência de HIV/aids no Estado de Alagoas e sua associação com fatores socioeconômicos e demográficos.
- b) Analisar a associação entre fatores clínicos e imunológicos (carga viral do HIV-1, contagem de linfócitos T-CD4+ e exposição à TARV) com o fenótipo de fragilidade em indivíduos que vivem com HIV/aids.

## CAPÍTULO I

### ANÁLISE ESPACIAL DA INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO POR HIV/AIDS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES SOCIAIS

(objetivo específico a)

## 1 MÉTODOS

### 1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo ecológico de série temporal, com técnicas de análise espacial. As unidades de análise foram os 102 municípios do Estado de Alagoas, Brasil. Nos estudos ecológicos, a ocorrência de um agravo ou condição relacionada à saúde é comparada com a exposição de interesse entre agregados de indivíduos - que podem consistir em populações de países, regiões ou municípios. Ressalta-se que uma das vantagens deste tipo de estudo é a possibilidade de examinar associações entre exposição e agravo relacionado na coletividade, fator importante quando se considera que a expressão coletiva de um fenômeno pode diferir da totalização das partes do mesmo fenômeno (COSTA; BARRETO, 2003).

### 1.2 Área do estudo

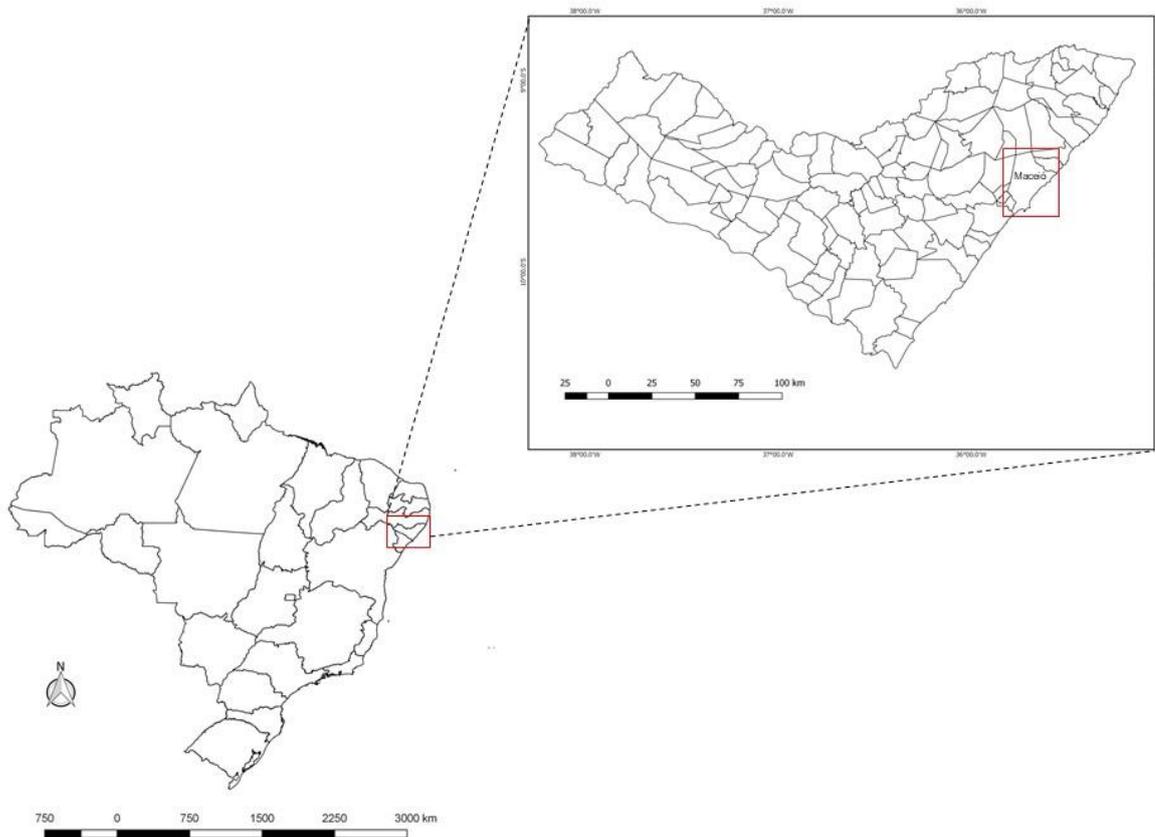
O Estado de Alagoas é localizado no Nordeste do Brasil (Figura 3) e possui um contingente de 3.120.494 habitantes distribuídos em 27.843,3 km<sup>2</sup>, com uma densidade demográfica de 112,33 habitantes por km<sup>2</sup>. O Nordeste é uma das regiões com maior vulnerabilidade social do país, com 44,8% da população que vive em situação de pobreza. Alagoas é composto por 102 municípios e apresenta o menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Brasil – 0,631 (IBGE, 2017).

Até 2017, o território alagoano era geograficamente dividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em três mesorregiões - definidas como sertão, agreste e leste, das quais abrangiam 13 microrregiões. Em seguida, tal modelo foi extinto e um novo quadro regional brasileiro foi adotado para ser utilizado em ações de planejamento e gestão de políticas públicas, com novas divisões geográficas

denominadas intermediárias e imediatas. As regiões imediatas são agrupamentos de municípios que têm como principal referência a rede urbana, relações de dependência e deslocamento da população em busca de bens e prestação de serviços. Já as regiões intermediárias são consideradas agrupamentos das regiões imediatas que são articuladas através da influência de uma ou mais metrópoles, capitais regionais e/ou centros urbanos representativos dentro do conjunto (IBGE, 2017).

Dessa forma, os municípios de Alagoas estão distribuídos em 11 (onze) regiões geográficas imediatas (Maceió, Porto Calvo - São Luís do Quitunde, Penedo, São Miguel dos Campos, União dos Palmares, Atalaia, Arapiraca, Palmeira dos Índios, Delmiro Gouveia, Santana do Ipanema, Pão de Açúcar - Olho d'Água das Flores - Batalha) que, por sua vez, estão agrupadas em duas regiões geográficas intermediárias (Maceió e Arapiraca) (IBGE, 2017).

**Figura 3:** Mapa do Brasil (A) com ampliação do mapa do Estado de Alagoas (B) e destaque para a capital Maceió.



Fonte: Autora, 2019.

As condições de assistência à saúde no Estado são desfavoráveis ao controle do HIV/Aids, visto que possui apenas três Serviços de Assistência Especializada (SAE) no período considerado do estudo, sendo todos centralizados na capital Maceió (Figura 1). Ademais, a ampliação limitada das equipes de saúde desses SAE não acompanha o aumento da incidência da infecção. Desde 1980 a 2018, foram notificados 7622 casos de Aids no Estado (BRASIL, 2018), excluindo os casos de HIV, que não eram considerados agravos de notificação compulsória no Brasil até 2014.

### 1.3 Fontes de dados

Foram incluídos no estudo todos os casos de HIV/Aids em indivíduos com idade maior ou igual a 13 anos diagnosticados entre o período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2016. Os casos de indivíduos notificados em Alagoas, mas residentes em outros Estados foram excluídos. A coleta dos dados foi realizada a partir dos registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/DATASUS) da Secretaria Estadual de Saúde.

No Brasil, a definição de caso da Aids para fins epidemiológicos obedece aos critérios do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998), nos quais o diagnóstico pode ser considerado na situação de evidência laboratorial da infecção pelo HIV adicionada a uma ou mais das seguintes opções: 1) identificação de determinadas doenças indicativas de imunodeficiência e/ou contagem de linfócitos CD4 < 350 por mm<sup>3</sup> de sangue (critério adaptado do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos); 2) somatório de, pelo menos, 10 pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças (critério Rio de Janeiro, Caracas); 3) Declaração de óbito com menção de Aids ou HIV e causa de morte associada à imunodeficiência, sem classificação por outro critério após investigação (critério óbito).

A partir da quantidade de casos para cada município, foram calculadas as taxas de incidência do agravo por 100.000 habitantes, que levou em consideração a média anual de casos para cada cinco anos analisados (2007-2011 e 2012-2016) ou para a década (2007-2017) dividido pela população em risco baseada nas estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os municípios no censo de 2010.

Como variáveis independentes, foram utilizados indicadores socioeconômicos extraídos do último censo demográfico do Brasil e disponibilizados pelo IBGE (2010), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA, 2010) e DATASUS (2010). Esses refletem o contexto de vulnerabilidade social por envolver domínios de infraestrutura urbana, capital humano, desigualdade de renda, saúde, expectativa de vida, economia e educação, a saber:

- **Índice de Vulnerabilidade Social (IVS):** é o resultado da média aritmética dos subíndices de IVS infraestrutura urbana, IVS capital humano e IVS renda e trabalho. O índice varia entre 0 e 1, sendo que quanto mais próximo a 1, maior é a vulnerabilidade social de um município. Os indicadores que compõem o subíndice **IVS infraestrutura urbana** são: 1) Percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, 2) que vivem em domicílios urbanos sem serviço de coleta de lixo e 3) que vivem em domicílios com renda per capita inferior a meio salário mínimo e que gastam mais de uma hora até o trabalho no total de pessoas ocupadas, vulneráveis e que retornam diariamente do trabalho. O **IVS capital humano** é composto pelos seguintes indicadores: 1) Mortalidade até um ano de idade, 2) Percentual de crianças de 0 a 5 anos que não frequentam a escola, 3) Percentual de pessoas de 6 a 14 anos que não frequentam a escola, 4) Percentual de mulheres de 10 a 17 anos de idade que tiveram filhos, 5) Percentual de mães chefes de família, sem fundamental completo e com pelo menos um filho menor de 15 anos de idade, no total de mães chefes de família, 6) Taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais de idade, 7) Percentual de crianças que vivem em domicílios em que nenhum dos moradores tem o ensino fundamental completo e 8) Percentual de pessoas de 15 a 24 anos que não estudam, não trabalham e possuem renda domiciliar per capita igual ou inferior a meio salário mínimo (2010), na população total dessa faixa etária. Por sua vez, o **IVS renda e trabalho** é constituído pelos seguintes indicadores: 1) Proporção de pessoas com renda domiciliar per capita igual ou inferior a meio salário mínimo, 2) Taxa de desocupação da população de 18 anos ou mais de idade, 3) Percentual de pessoas de 18 anos ou mais sem fundamental completo e em ocupação informal, 4) Percentual de pessoas em domicílios com renda per capita inferior a meio salário mínimo

(2010) e dependentes de idosos, e 5) Taxa de atividade das pessoas de 10 a 14 anos de idade.

- **Taxa de analfabetismo:** proporção de pessoas com idade igual ou superior a 15 anos que não sabem ler nem escrever pelo menos um bilhete simples no idioma conhecido em relação à população total residente da mesma faixa etária.
- **Proporção de pessoas de baixa renda:** percentual da população residente com renda domiciliar mensal *per capita* de até meio salário mínimo;
- **Taxa de desemprego:** percentual da população de 16 anos e mais desocupada em relação à população ativa economicamente;
- **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM):** índice composto de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano - longevidade, educação e renda *per capita* - agrupados por meio de média geométrica. A longevidade é medida pela expectativa de vida ao nascer, calculada por método indireto a partir dos dados dos Censos Demográficos do IBGE. Esse indicador mostra o número médio de anos que as pessoas viveriam a partir do nascimento, mantidos os mesmos padrões de mortalidade observados no ano de referência. Por sua vez, a educação é medida pela média de anos de educação de adultos, ou seja, o número médio de anos de educação recebidos durante a vida por pessoas a partir de 25 anos de idade.
- **Renda média domiciliar *per capita*:** soma dos rendimentos mensais dos moradores do domicílio, em reais, dividida pelo número de seus moradores;
- **Índice de Gini:** diferença entre os rendimentos médios mensais das pessoas de 15 anos ou mais de idade, com rendimento;
- **Proporção de domicílios com coleta de lixo:** número de domicílios particulares permanentes com coleta de lixo direta em relação ao total de domicílios particulares permanentes;
- **Proporção de domicílios sem energia elétrica:** número de domicílios particulares permanentes sem energia elétrica direta em relação ao total de domicílios particulares permanentes;

- **Proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário:** número de domicílios particulares permanentes sem banheiro ou sanitário em relação ao total de domicílios particulares permanentes;
- **Proporção de domicílios sem água canalizada:** número de domicílios particulares permanentes sem água canalizada em relação ao total de domicílios particulares permanentes;
- **Proporção de pessoas do sexo masculino responsáveis pelo domicílio:** número de homens responsáveis pelo domicílio em relação ao total de responsáveis pelos domicílios;
- **Proporção de pessoas do sexo feminino responsáveis pelo domicílio:** número de mulheres responsáveis pelo domicílio em relação ao total de responsáveis pelos domicílios;
- **Proporção de responsáveis pelo domicílio com nível superior completo:** número de homens e mulheres responsáveis pelo domicílio com nível superior completo em relação ao total de responsáveis pelos domicílios;
- **Proporção de responsáveis pelo domicílio sem instrução ou com nível fundamental incompleto:** número de homens e mulheres responsáveis pelo domicílio sem instrução ou com nível fundamental incompleto em relação ao total de responsáveis pelos domicílios;
- **Cobertura de Unidade Básica de Saúde (UBS):** cobertura da atenção básica de saúde, expressa pelo número de UBS existente em cada município.

#### 1.4 Análise estatística

Os dados foram armazenados no Microsoft Excel (Windows versão 2016, Microsoft Corporation; Redmond, WA, EUA). As tendências da incidência de HIV/aids em Alagoas foram analisadas com um modelo baseado na suposição de um número mínimo de pontos (Joinpoint) para descrever se estavam estáveis, aumentando ou diminuindo ao longo do período de tempo estudado e o momento em que a tendência havia mudado (se houver). A variação percentual anual (APC) foi calculada e um intervalo de confiança de 95% foi adotado. A análise foi realizada com o software Joinpoint Regression (Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance

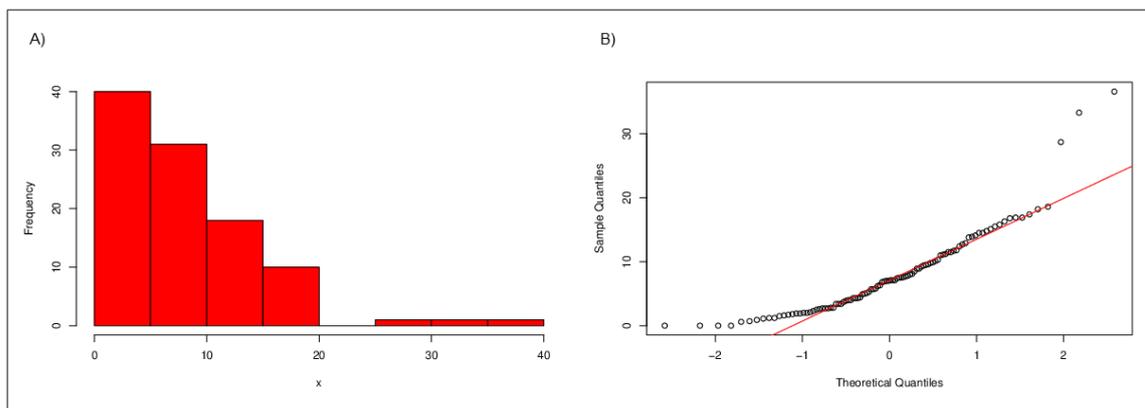
Research Program of the National Cancer Institute, EUA, versão 4.7.0.0, National Cancer Institute, EUA).

A caracterização dos indivíduos diagnosticados com HIV/aids foi comparada de acordo com o local de residência (capital ou interior do Estado de Alagoas) por meio de frequências absolutas e relativas, e através do teste de associação qui-quadrado de Pearson para variáveis qualitativas categóricas.

Para a análise estatística inferencial das variáveis contínuas, foi testada a normalidade da amostra por meio de histograma, diagrama quantil-quantil (Q-Q plot) e teste Shapiro-Wilk. Neste último, os dados foram considerados paramétricos se  $p > 0,05$ . Como a variável dependente (taxa de incidência do HIV/aids) apresentou uma distribuição não paramétrica ( $p = 0$ ) (Figura 4), foi efetuada análise bivariada pelo cálculo do coeficiente de regressão linear de Spearman para investigação de possíveis correlações lineares com os indicadores socioeconômicos dos municípios.

Foi utilizada a seguinte interpretação da direção e força da correlação de acordo com o coeficiente de Spearman (ZOU et al, 2003): -1 (perfeita e negativa); -0,8 (forte e negativa); -0,5 (moderada e negativa); -0,2 (fraca e negativa); 0 (ausência); 0,2 (fraca e positiva); 0,5 (moderada e positiva); 0,8 (forte e positiva) e 1 (perfeita e positiva).

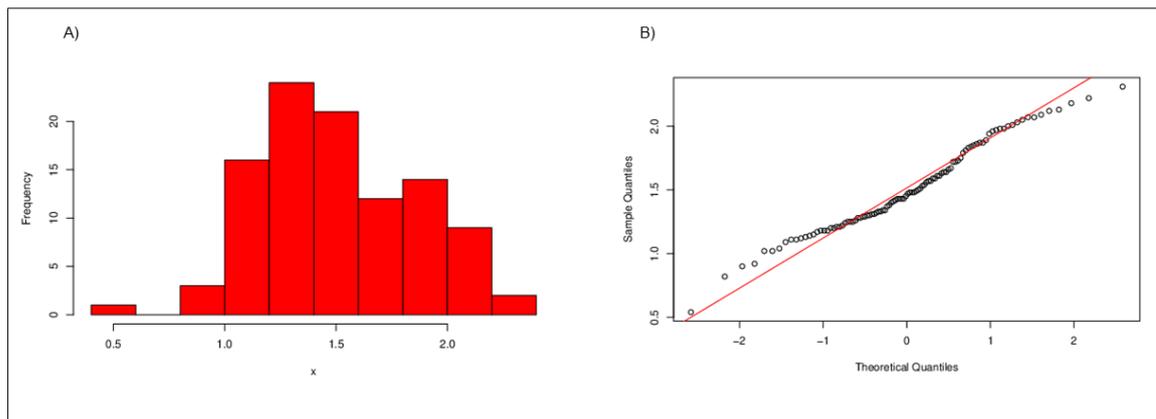
**Figura 4.** Análise exploratória da taxa média de detecção do HIV/Aids em Alagoas, Brasil, 2007-2016. A) Histograma. B) Q-Q plot.



Para a regressão linear simples, procedeu-se à análise dos dados a partir da transformação logarítmica da taxa de incidência suavizada pelo modelo Bayesiano local ( $p = 0,092$ ), a qual apresentou melhor assimetria na distribuição dos resíduos

(Figura 5). Como apenas uma variável apresentou significância estatística para o modelo, não foi possível proceder a análise dos dados com regressão linear múltipla. Essas análises foram realizadas por meio do software estatístico Jeffrey's Amazing Statistics Program (JASP®) versão 0.9.1 e no Free Statistics Software (WESSA, 2019), tendo sido adotado um nível de significância de 95%.

**Figura 5.** Análise exploratória da taxa transformada de detecção do HIV/Aids em Alagoas, Brasil, 2007-2016. A) Histograma. B) Q-Q plot.



## 1.5 Análise espacial

Para construção dos mapas de análise espacial, foi utilizada a base cartográfica do Estado de Alagoas disponível em banco de dados eletrônico do IBGE. Foi utilizado o Terra Datum modelo SIRGAS 2000 e a projeção cartográfica correspondente ao sistema Mercator Transversal Universal. Os dados georreferenciados foram analisados nos softwares TerraView (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE, SP, BR 4.2.2), QGIS (Open Source Geospatial Foundation, OSGeo, CHI, EUA, Versão 2.18.2) e GeoDa (Center for Spatial Data Science, University of Chicago, versão 1.14.0).

Os mapas foram construídos a partir das taxas de incidência, com a média de casos de HIV/aids registrados em dois períodos (2007-2011 e 2012-2016) por município. As taxas de incidência foram suavizadas pelo método bayesiano empírico local para corrigir flutuações aleatórias em populações ou números de ocorrência pequenos por meio de um reestimativa que considera existir autocorrelação entre

taxas de áreas vizinhas. Para isso, obteve-se uma média ponderada entre o valor medido e a taxa média da vizinhança, com pesos inversamente proporcionais à população de cada área (ALMEIDA, 2012).

Para estimar a variabilidade do espaço na análise dos dados, uma matriz de proximidade foi construída, na qual os municípios adjacentes receberam o valor 1 (um) e os que não o fizeram geometrias de fronteira adjacentes foram categorizadas com o valor 0 (zero). A estatística Moran Global univariada foi utilizada para identificar autocorrelações espaciais por meio de valores que variam de -1 a 1, os quais indicam aglomerados de áreas com riscos semelhantes para ocorrência do desfecho de interesse. Os índices positivos apontam para a existência de autocorrelação espacial entre municípios vizinhos, ou seja, aqueles que compartilham a mesma fronteira; os valores negativos indicam ausência de similaridade ente os mesmos e os índices próximos a zero significam ausência de correlação espacial (ALMEIDA, 2012).

Foi realizada autocorrelação de Moran Local bivariada entre a taxa de incidência do HIV/aids e como variável dependente e como variáveis independentes, os indicadores socioeconômicos do Estado de Alagoas. Essa análise gerou uma indicação do grau de associação linear (positiva ou negativa) entre o valor para uma variável em uma dada locação e a média de uma outra variável nas locações vizinhas. Foi adotado um nível de significância de 95% (ALMEIDA, 2012).

Tanto nas análises univariadas como nas bivariadas, o mapa de Moran foi utilizado para indicar áreas críticas e transicionais que foram estatisticamente significativas, o qual sinalizou as categorias dos *clusters* e suas relações com os vizinhos. Esta análise verifica a existência de dependência espacial e padrões de risco de doença pela criação de diagramas de espalhamento e dos quadrantes espaciais Q1 (alta / alta) e Q2 (baixo / baixo), que indicam municípios com valores similares aos dos seus vizinhos, e Q3 (alto / baixo) e Q4 (baixo / alto) com valores diferentes. As duas primeiras categorias representam áreas de concordância com agregados de associação espacial positiva e as duas últimas categorias representam áreas de transição com agregados de associação espacial negativa (ALMEIDA, 2012).

## **1.6 Aspectos éticos**

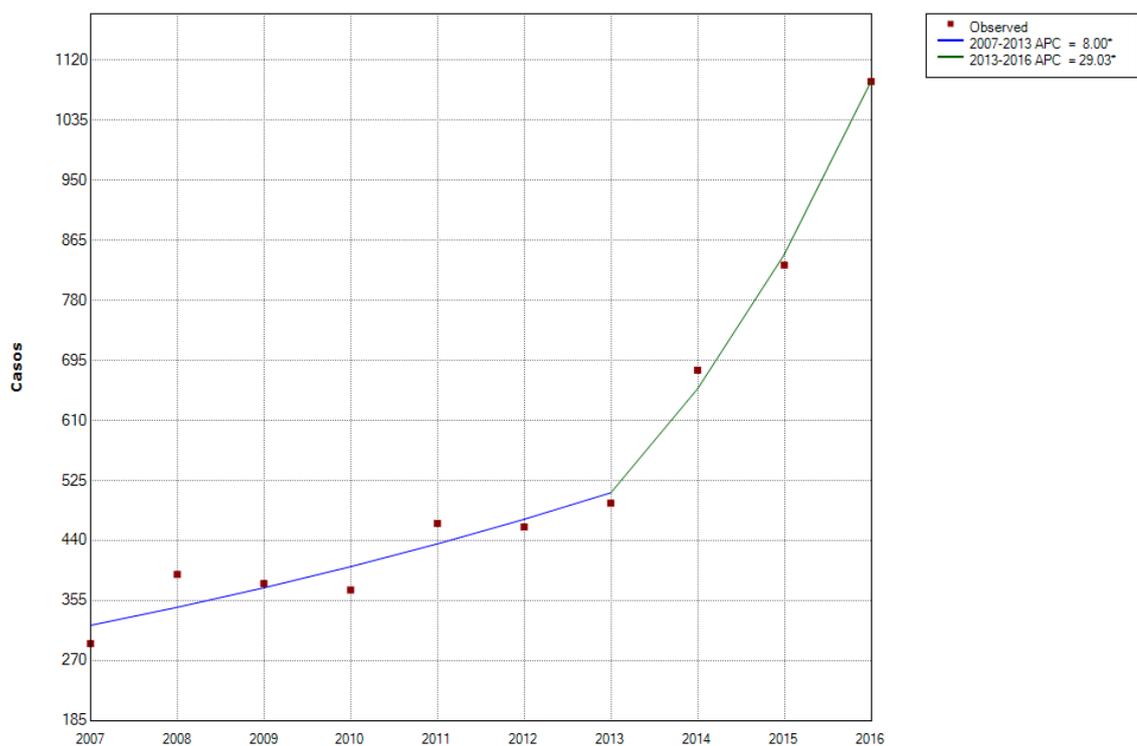
A condução ética do estudo foi norteadada pelas normas regulamentadoras de pesquisas com seres humanos, preconizadas na Resolução nº 466, de 2012, e somente foi iniciado após anuência sobre a confidencialidade e liberação dos dados assinada (APÊNDICE A) pela Superintendência de Vigilância em Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas. Por tratar-se de dados disponíveis em fontes publicáveis, não houve necessidade de apreciação por comitê de ética (CAAE: 95210518.8.0000.5011, Apêndice B).

## 2 RESULTADOS

### 2.1 Caracterização coletiva e individual dos indivíduos diagnosticados com HIV/aids

No período de 2007 a 2016 foram notificados 5454 casos de HIV/aids na área do estudo. Ao longo desse recorte temporal, nota-se tendência linear crescente e estatisticamente significativa do diagnóstico da infecção (APC 2007-2013 = 8,0;  $p = <0,05$ ), com uma elevação maior a partir de 2013 (APC 2013-2016 = 29,03;  $p = <0,05$ ) (Figura 6).

**Figura 6.** Evolução temporal dos casos diagnosticados de HIV/aids em indivíduos com idade superior a 13 anos (2007-2016). Alagoas, Brasil.



\*Valor de  $p < 0,05$ .

A tabela 1 apresenta estatística descritiva e associação das características individuais das pessoas diagnosticadas com HIV/aids de acordo com o local de residência (capital ou interior do Estado de Alagoas). Do total de casos, 3215 (59%)

são referentes a pacientes residentes na capital. Nota-se uma proporção similar entre os locais de residência no que se refere ao sexo, faixa etária e cor/raça autodeclarada, com destaque para o acometimento do agravo entre indivíduos do sexo masculino (61,3%), com idades entre 30 a 39 anos (32,5%) e 20 a 29 anos (29,5%), e de cor parda (78,3%).

O grau de escolaridade variou entre os grupos, com predominância de indivíduos com nível médio completo (23,3%) entre os residentes na capital e que apresentaram 5ª a 8ª série incompleta (21,7%) ou analfabetos (19,9%) entre os que residem no interior. Verificou-se associação estatística entre todas as variáveis individuais e o local de residência ( $p < 0,005$ ).

**Tabela 1.** Associação entre local de residência e características individuais das pessoas diagnosticadas com HIV/aids entre 2007 a 2016. Alagoas, Brasil.

Variáveis	Local de residência			P valor <sup>2</sup>
	Capital	Interior	Total <sup>1</sup>	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sexo</b>				0,0007
Masculino	2032 (63,2)	1313 (58,6)	3345 (61,3)	
Feminino	1183 (36,8)	926 (41,4)	2109 (38,7)	
Total	3215 (100)	2239 (100)	5454 (100)	
<b>Faixa etária</b>				0,0002
13-19	163 (5,1)	127 (5,7)	290 (5,3)	
20-29	936 (29,1)	670 (29,9)	1606 (29,5)	
30-39	1024 (31,9)	748 (33,4)	1772 (32,5)	
40-49	683 (21,2)	499 (22,3)	1182 (21,7)	
≥50	409 (12,7)	195 (8,7)	604 (11)	
Total	3215 (100)	2239 (100)	5454 (100)	
<b>Raça/cor</b>				<0,0001
Branco	428 (14,7)	213 (10,2)	641 (12,8)	
Pardo	2234 (76,9)	1681 (80,2)	3915 (78,3)	
Preto	236 (8,1)	191 (9,1)	427 (8,5)	
Amarelo/indígena	8 (0,3)	10 (0,5)	18 (0,4)	
Total	2906 (100)	2095 (100)	5001 (100)	
<b>Escolaridade</b>				<0,0001
Analfabeto	101 (6,9)	255 (19,9)	356 (11,2)	
1ª a 4ª série incompleta	183 (12,6)	324 (19)	507 (16)	

1ª a 4ª série completa	105 (7,2)	167 (9,8)	272 (8,6)
5ª a 8ª série incompleta	222 (15,2)	370 (21,7)	592 (18,7)
Fundamental completo	116 (8)	136 (8)	252 (8)
Médio incompleto	104 (7,1)	113 (6,6)	217 (6,9)
Médio completo	340 (23,3)	237 (13,9)	577 (18,2)
Superior incompleto	111 (7,6)	48 (2,8)	159 (5)
Superior completo	176 (12,1)	57 (3,3)	233 (7,4)
Total	1458 (100)	1707 (100)	3165 (100)

<sup>1</sup>Os totais divergem devido aos missings e valores ignorados.

<sup>2</sup>A análise da diferença entre os grupos foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson.

Em relação às características clínicas, houve predominância do critério CDC adaptado para o diagnóstico da aids (47,4%) e da categoria de exposição heterossexual em ambos os grupos (70,9%), com significância estatística ( $p < 0,05$ ). A proporção da evolução do caso também apresentou semelhança entre os indivíduos residentes na capital e no interior, sendo que 19,7% do total apresentou o desfecho óbito por causas relacionadas à aids (tabela 2).

**Tabela 2.** Associação entre local de residência e características clínicas dos indivíduos diagnosticados com HIV/aids em 2007 a 2016. Alagoas, Brasil.

Variáveis	Local de residência		Total <sup>1</sup>	P valor <sup>2</sup>
	Capital	Interior		
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Critério diagnóstico</b>				<0,0001
Aids - CDC adaptado	1646 (51,2)	941 (42)	2587 (47,4)	
Aids - RJ/Caracas	389 (12,1)	339 (15,1)	728 (13,4)	
HIV+	1073 (33,4)	897 (40,1)	1970 (36,1)	
Óbito	107 (3,3)	62 (2,8)	169 (3,1)	
Total	3215 (100)	2239 (100)	5454 (100)	
<b>Categoria de exposição</b>				<0,0001
Homossexual	503 (20,9)	273 (15,4)	776 (18,6)	
Bissexual	210 (8,7)	123 (7)	333 (8)	
Heterossexual	1646 (68,3)	1318 (74,5)	2964 (70,9)	
Uso de drogas injetáveis	44 (1,8)	31 (1,8)	75 (1,8)	
Perinatal	8 (0,3)	22 (1,3)	30 (0,7)	
Total	2411 (100)	1767 (100)	4178 (100)	
<b>Evolução</b>				
Vivo	2537 (79,4)	1752 (78,7)	4289 (79,1)	0,7765

Óbito por Aids	618 (19,3)	448 (20,1)	1066 (19,7)
Óbito por outras causas	40 (1,3)	27 (1,2)	67 (1,2)
Total	3195 (100)	2227 (100)	5422 (100)

<sup>1</sup>Os totais divergem devido aos missings e valores ignorados.

<sup>2</sup>A análise da diferença entre os grupos foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson.

## 2.2 Padrão espacial da taxa de incidência do HIV/Aids em Alagoas

Do total de casos ( $n = 5454$ ), somente no segundo quinquênio (2012-2016) foram registrados 3556. Esse aumento ocorreu de modo mais expressivo entre os municípios do interior de Alagoas, que apresentaram um aumento de 155% ( $n = 1582$ ) no quantitativo de casos registrados em comparação ao primeiro período estudado ( $n=656$ ). Na capital Maceió houve um aumento de 59,1% ( $n = 1974$ ) sobre os primeiros cinco anos analisados ( $n = 1241$ ).

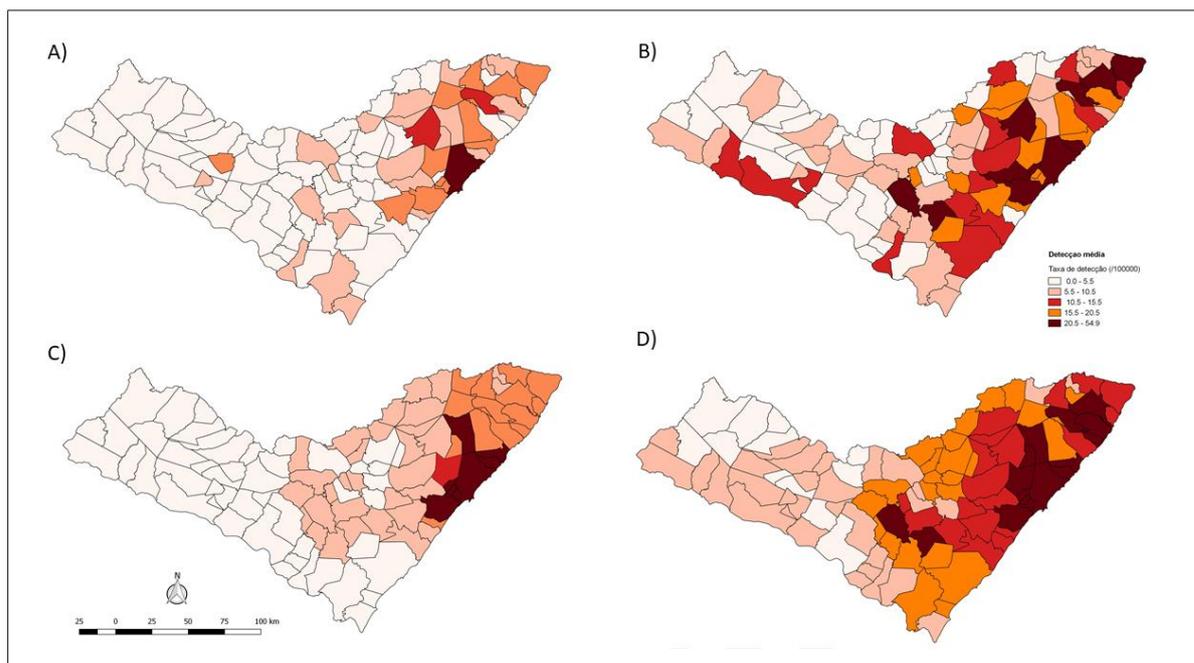
A taxa de incidência média da infecção pelo HIV/aids em Alagoas durante a década considerada foi de 17,5 casos por 100 mil habitantes (mínimo 0 e máximo 36,6). Foram identificados sete municípios (Matriz de Camaragibe, Maceió, Monteirópolis, Murici, Junqueiro, Marechal Deodoro e Pilar) situados na região leste com taxas de incidência elevadas, maior que a média estadual, que variaram de 17,5 a 38,3 casos por 100 mil habitantes. O município Matriz de Camaragibe deteve a maior taxa de incidência, apesar de apresentar uma população trinta e duas vezes menor que a capital Maceió.

A figura 7 ilustra a distribuição espacial da taxa de incidência média para os dois períodos (A) e (B), na qual é notável um crescente espalhamento da epidemia ao longo do tempo, com o surgimento de *clusters* nos municípios de Arapiraca, Junqueiro, Pilar, Marechal Deodoro, Maceió, Paripueira, Murici, Matriz de Camaragibe, Porto Calvo e Maragogi.

A correção da taxa de incidência pela análise estimativa bayesiana empírica local (C) e (D) suavizou as taxas e mostrou que houve variabilidade na transmissão da infecção com padrão de migração da região leste para o agreste (Figura 7): Porto Calvo, Japaratinga, Porto de Pedras, Matriz de Camaragibe, Barra de Santo Antônio, Paripueira, Flexeiras, Messias, Maceió, Rio Largo, Coqueiro Seco, Santa Luzia do Norte, Satuba, Marechal Deodoro, Junqueiro e Arapiraca.

Ao comparar os mapas com taxas brutas e suavizadas, alguns municípios possuem incidências discrepantes de seus vizinhos, o que, no caso dos primeiros mapas (A) e (B), torna difícil a visualização de uma tendência de gradiente de incidência em larga escala devido a flutuações aleatórias ocasionadas por efeitos populacionais reduzidos.

**Figura 7.** Taxas médias brutas de incidência do HIV/aids. Alagoas, Brasil. A) 2007-2011 B) 2012-2016; Taxas médias de incidência do HIV/aids corrigidas pelo modelo empírico Bayesiano local. C) 2007-2011 D) 2012-2016. Alagoas, Brasil.

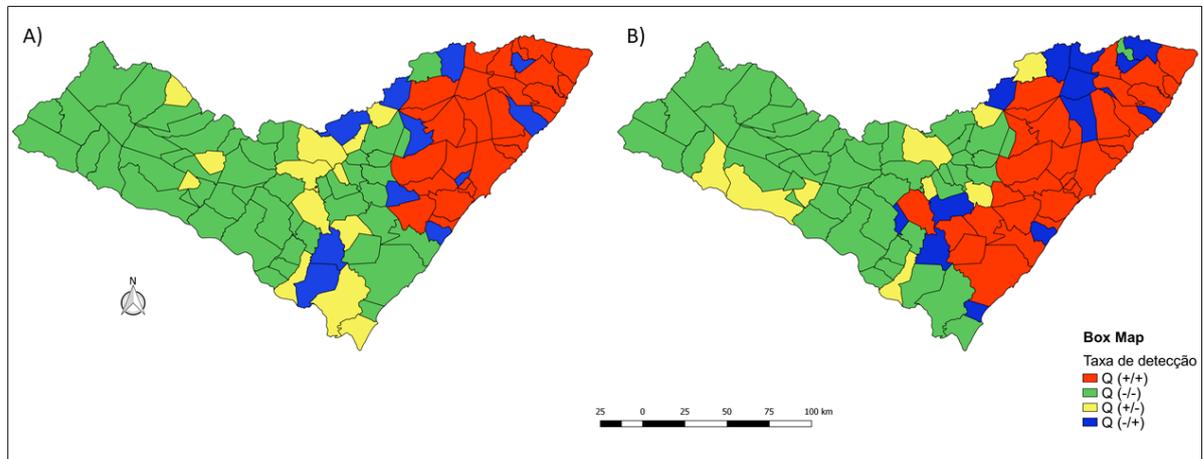


A análise espacial de Moran apresentou valor do índice global de 0,45 ( $p = 0,01$ ) no quinquênio de 2007-2011 e de 0,36 ( $p = 0,01$ ) no quinquênio de 2012-2016, o que indica autocorrelação espacial positiva entre os municípios. Assim sendo, os municípios vizinhos tendem a ser semelhantes entre si quanto às taxas de incidência do HIV/aids.

A associação espacial identificou *clusters* de risco no extremo leste do Estado (Figura 8) que se dispersaram para o sentido oeste no segundo quinquênio (Maragogi, Japaratinga, Porto Calvo, Novo Lino, Matriz de Camaragibe, Porto de Pedras, Passo de Camaragibe, São Luiz do Quitunde, Barra de Santo Antônio, Paripueira, Maceió, Messias, Murici, Branquinha, União dos Palmares, Rio Largo, Atalaia, Coqueiro Seco, Santa Luzia do Norte, Satuba, Marechal Deodoro, Pilar, Barra de São Miguel, Jequiá

da Praia, Coruripe, Satuba, Junqueiro, Campo Alegre, Arapiraca, São Miguel dos Campos, Boca da Mata e Capela).

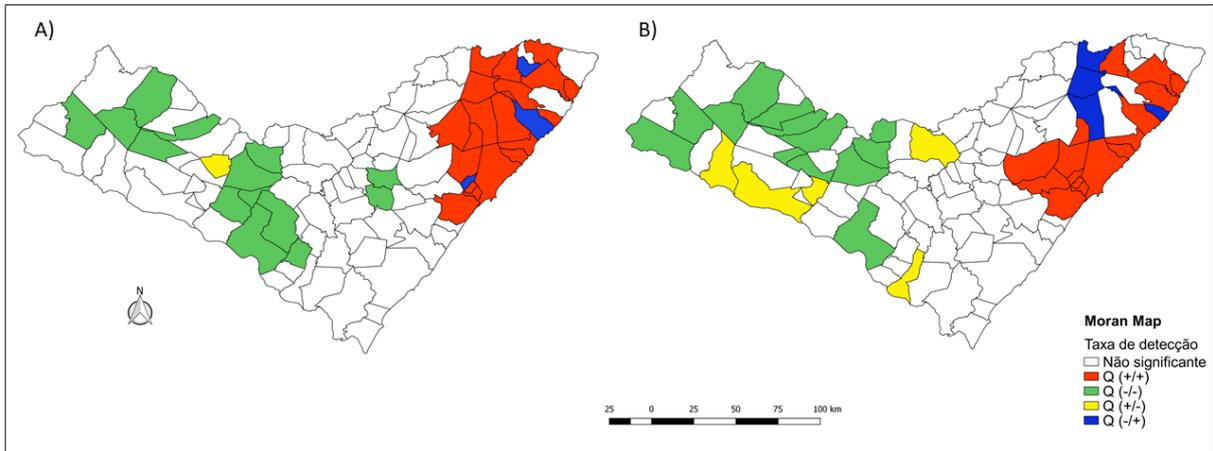
**Figura 8.** Box Map das taxas médias de incidência do HIV/aids em Alagoas, Brasil. A) 2007-2011 B) 2012-2016.



As informações do Moran Map (Figura 9) identificam conglomerados com significância estatística de 5% classificados conforme sua posição no diagrama de espalhamento. Dezenove municípios apresentaram maior risco (Q1 Moran Map – alto/alto) para a transmissão do vírus no primeiro período e dezesseis no segundo período (Japaratinga, Porto Calvo, Porto de Pedras, Passo de Camaragibe, Novo Lino, Maceió, Paripueira, Barra de Santo Antônio, São Luiz do Quitunde, Satuba, Santa Luzia do Norte, Marechal Deodoro, Rio Largo, Messias, Pilar e Atalaia).

Também é possível visualizar áreas em fase de transição epidemiológica (Piranhas, Pão de Açúcar, Porto Real do Colégio e Palmeira dos Índios), porém não agrupados, por apresentarem municípios com taxas opostas aos circunvizinhos, representadas por altos e baixos valores de detecção de HIV/aids no Q3 Moran Map (Figura 9).

**Figura 9.** Moran Map das taxas médias de incidência do HIV/aids em Alagoas, Brasil. a) 2007-2011 b) 2012-2016.



### 2.3 Análise espacial da taxa de incidência do HIV/aids e indicadores socioeconômicos

Em relação aos indicadores socioeconômicos, foi encontrada correlação moderada e positiva entre a taxa de desemprego, renda *per capita*, proporção de domicílios com coleta adequada de lixo e o coeficiente de detecção de infecção pelo HIV/Aids.

Por sua vez, o índice de vulnerabilidade social (IVS), a taxa de analfabetismo, a proporção de domicílios sem água canalizada e a proporção de responsáveis pelos domicílios sem instrução/escolaridade ou com ensino fundamental incompleto apresentaram correlação fraca ou moderada e negativa, apontando que a taxa de detecção do HIV/aids tende a aumentar ou diminuir simultaneamente. A cobertura dos municípios por UBS apresentou correlação proporcional com os índices da infecção. Em todas as variáveis socioeconômicas foi observada correlação estatisticamente significativa ( $p = <0,05$ ). Os resultados dessas análises bivariadas podem ser observados na Tabela 3 e Figura 10, respectivamente.

**Tabela 3.** Coeficiente de correlação entre a taxa de incidência do HIV/aids e indicadores socioeconômicos de Alagoas, Brasil, 2007–2016.

Indicadores socioeconômicos	Rho <sup>1</sup>	p-valor <sup>2</sup>
IVS	-0,252	0,011
Taxa de analfabetismo	<b>-0,539*</b>	<0,001
Proporção de pessoas de baixa renda	<b>-0,495*</b>	<0,001
Taxa de desemprego	<b>0,583*</b>	<0,001
IDHM	<b>0,493*</b>	<0,001
Renda <i>per capita</i>	<b>0,561*</b>	<0,001
Índice de Gini	-0,255	0,01
Proporção de domicílios com coleta de lixo	<b>0,590*</b>	<0,001
Proporção de domicílios sem energia elétrica	-0,323	<0,001
Proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário	-0,359	<0,001
Proporção de domicílios sem água canalizada	<b>-0,539*</b>	<0,001
Proporção de responsáveis do sexo masculino	-0,287	0,003
Proporção de responsáveis do sexo feminino	0,287	0,003
Proporção de responsáveis com nível superior completo	0,371	<0,001
Proporção de responsáveis sem instrução ou fundamental incompleto	<b>-0,628*</b>	<0,001
Cobertura de UBS nos municípios	0,279	0,005

<sup>1</sup>Coeficiente de correlação.

<sup>2</sup>A análise da correlação foi realizada através do teste de Spearman.

\*Valores dos indicadores que se enquadram em um grau moderado de correlação.

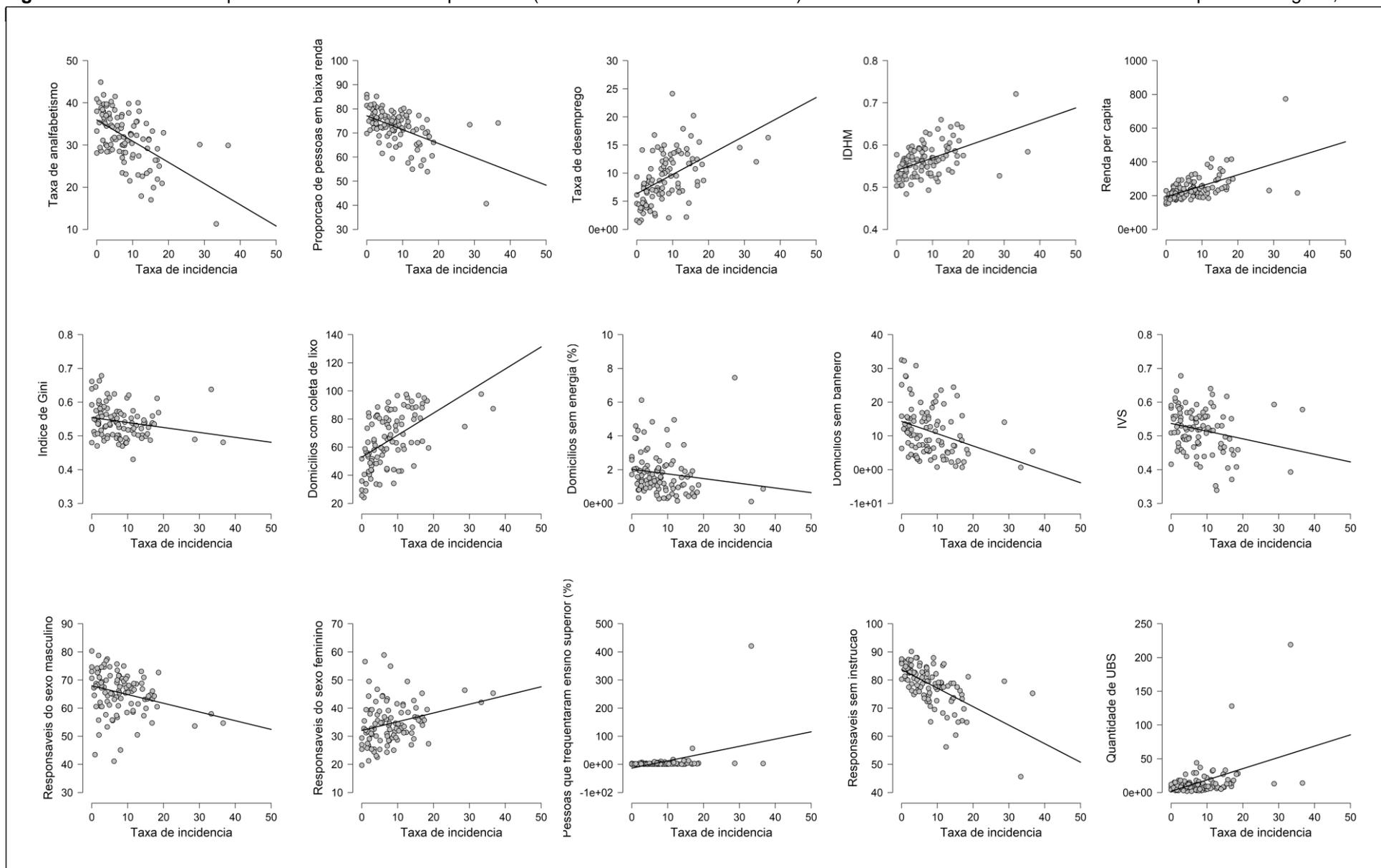
A análise de regressão univariada mostrou que a taxa transformada de detecção de novos casos de HIV/Aids por 100.000 habitantes esteve associada com um dos indicadores que reflete condição de vida vulnerável da população durante todo o período do estudo, a taxa de desemprego ( $p = 0,002$ ) (Tabela 4). No entanto, o coeficiente de determinação indica um pequeno percentual de explicação (9,5%) da variabilidade da taxa da infecção diante dessa variável independente.

**Tabela 4.** Regressão linear simples global entre taxa transformada da incidência de HIV/aids e indicadores socioeconômicos. Alagoas, Brasil, 2007–2016.

Indicador	Modelo de regressão	R <sup>2</sup>	DW	p-valor
Taxa de desemprego	$Y=0,024x+1,286$	0,095	1,975	<b>0,002*</b>
Proporção de responsáveis com nível superior	$Y=0,085x+1,399$	0,004	1,994	0,536
IDHM	$Y=0,098x+1,337$	0,008	1,984	0,934

\*p-valor considerado estatisticamente significativo.

**Figura 10.** Gráficos de dispersão entre a variável dependente (taxa de incidência do HIV/aids) e as indicadores socioeconômicos dos municípios de Alagoas,



A autocorrelação espacial bivariada entre a taxa de detecção do HIV/Aids e os indicadores socioeconômicos, obtida pelo índice de Moran (Tabela 5), permitiu evidenciar a dependência espacial da maioria das variáveis ( $p < 0,05$ ). Os indicadores relacionados ao IVS, taxa de analfabetismo, proporção de pessoas de baixa renda, índice de Gini, proporção de domicílios com coleta de lixo, sem energia elétrica, sem água canalizada, com responsáveis do sexo masculino e sem instrução ou com nível fundamental incompleto apresentaram autocorrelação negativa.

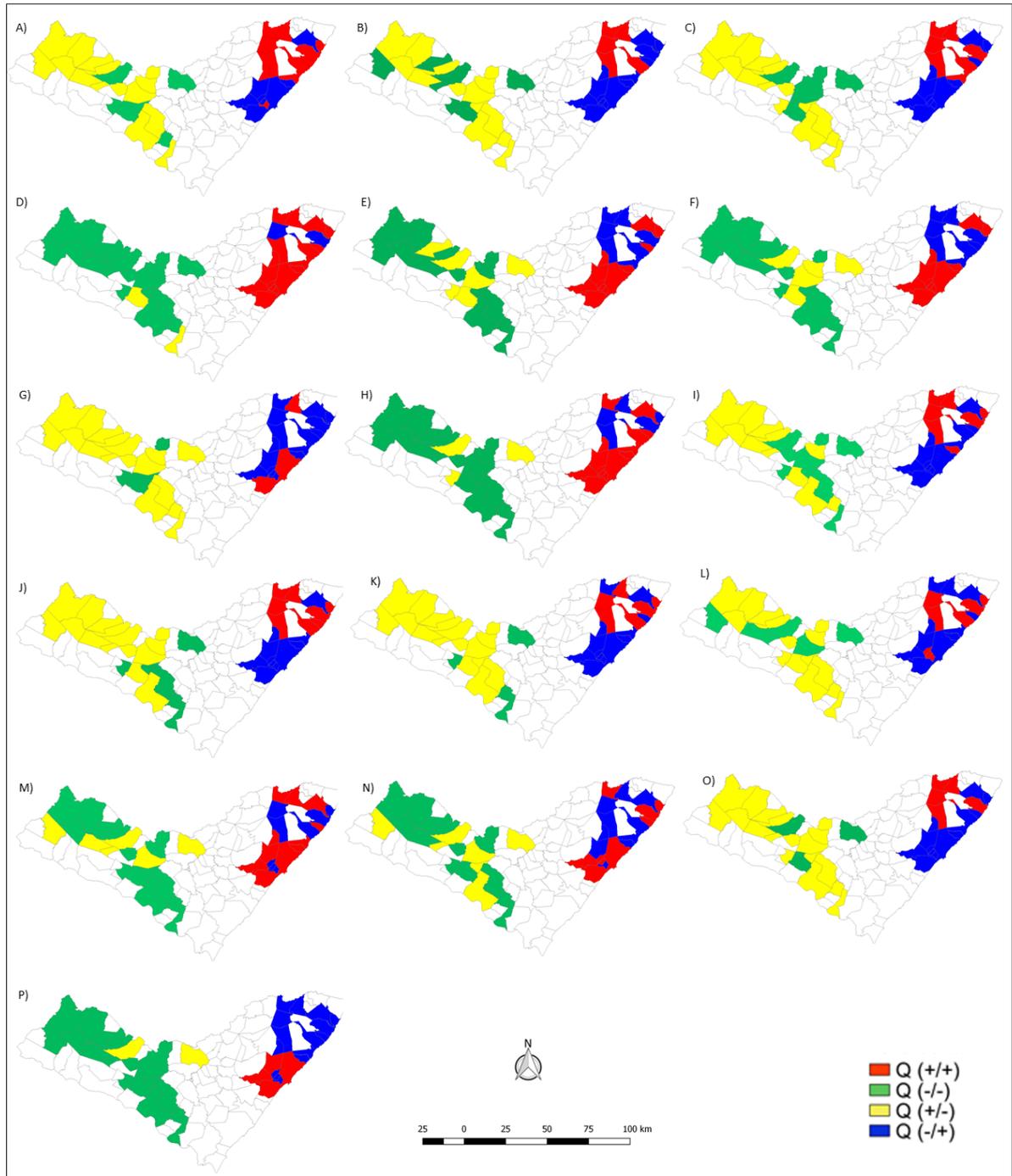
**Tabela 5.** Autocorrelação de Moran local bivariada entre a taxa de incidência do HIV/aids e indicadores socioeconômicos de Alagoas, Brasil, 2007–2016

<b>Indicadores socioeconômicos</b>	<b>I* Moran</b>	<b>p-valor</b>
IVS	-0,061	0,083
Taxa de analfabetismo	-0,328	0,001
Proporção de pessoas de baixa renda	-0,233	0,001
Taxa de desemprego	0,367	0,001
IDHM	0,211	0,001
Renda <i>per capita</i>	0,240	0,001
Índice de Gini	-0,313	0,001
Proporção de domicílios com coleta de lixo	0,355	0,001
Proporção de domicílios sem energia elétrica	-0,107	0,007
Proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário	-0,162	0,001
Proporção de domicílios sem água canalizada	-0,363	0,001
Proporção de responsáveis do sexo masculino	-0,095	0,018
Proporção de responsáveis do sexo feminino	0,095	0,018
Proporção de responsáveis com nível superior completo	0,145	0,003
Proporção de responsáveis sem instrução ou fundamental incompleto	-0,334	0,001
Quantidade de UBS	0,064	0,08

\*Índice de Moran local

Os mapeamentos desta análise denotam *clusters* com significância estatística mais intensos ao leste, na região litorânea, em todas as variáveis estudadas, conforme dispostos a seguir (Figura 11).

**Figura 5.** Moran Map das análises bivariadas entre as taxas médias de incidência do HIV/aids e os indicadores socioeconômicos. A) IVS. B) Taxa de analfabetismo. C) Proporção de pessoas de baixa renda. D) Taxa de desemprego. E) IDHM. F) Renda *per capita*. G) Índice de Gini. H) Proporção de domicílios com coleta de lixo. I) Proporção de domicílios sem energia elétrica. J) Proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário. K) Proporção de domicílios sem água canalizada. L) Proporção de responsáveis do sexo masculino. M) Proporção de responsáveis do sexo feminino. N) Proporção de responsáveis com nível superior completo. O) Proporção de responsáveis sem instrução ou fundamental incompleto. P) Cobertura de UBS. Alagoas, Brasil, 2007 a 2016.



### 3 DISCUSSÃO

Entre os países em desenvolvimento, o Brasil foi o pioneiro na garantia do acesso ao tratamento antirretroviral gratuito e universal através do SUS. Esse fato resultou na melhora substancial do prognóstico das PVHA, o que representa um reflexo da supressão viral no organismo. Para além do fator individual, a supressão rápida e contínua do vírus também possibilita a prevenção de novos casos, visto já ter sido comprovado a queda da transmissibilidade do HIV em 99% nesses casos, mesmo diante da prática de relações sexuais em que o preservativo feminino ou masculino não é utilizado (RODGER; CAMBIANO; BRUUN et al., 2019).

Ao considerar esse avanço, seria natural observar um decréscimo de novas infecções pelo HIV/aids no país, com consequente minimização dos custos econômicos em decorrência da redução das incapacidades e mortes relacionadas a infecções oportunistas, hospitalizações e realização de procedimentos clínico-laboratoriais de complexidade elevada.

Entretanto, no Estado de Alagoas houve uma tendência crescente da epidemia ao longo dos dez anos analisados neste estudo. Sob uma perspectiva ampla, isso pode ser atribuído não somente a lacunas na operacionalização de estratégias de prevenção e profilaxias nas exposições sexuais de risco consentidas, mas também, por outro lado, pelo melhoria na qualidade das notificações do agravo e ao aumento na cobertura da oferta de testes rápidos para diagnóstico da infecção incentivada no Brasil nos últimos anos, ainda mais devido à correlação positiva encontrada entre a cobertura dos municípios por UBS e a taxa de incidência do HIV/aids.

O reforço na descentralização da oferta dos testes rápidos dos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) para a atenção básica aumentou, especialmente, após a inclusão do país na meta *fast-track* (90-90-90) proposta pela UNAIDS para acabar com a epidemia da Aids até o ano 2030. A meta 90-90-90 propõe que, até 2020, 90% de todas as PVHA sejam diagnosticadas e saibam que tem o vírus; que, 90% dessas pessoas diagnosticadas recebam TARV ininterruptamente e que, dessas que recebem TARV, pelo menos 90% alcancem carga viral indetectável (UNAIDS, 2014).

As análises do presente estudo também identificaram áreas críticas no cenário, apesar de irregulares, em relação à taxa de incidência da infecção, caracterizando-a

como um fenômeno multifacetado e presente em nítidos conglomerados correlacionados espacialmente a municípios circunvizinhos estatisticamente dependentes entre si, com áreas mais nítidas que partem de regiões litorâneas e com migração para as áreas do agreste.

A correção da taxa de incidência de HIV/Aids pelo método Bayesiano local permitiu minimizar possíveis distorções da variabilidade fornecidas pelo cálculo das taxas brutas devido ao tamanho da população em risco. Esse ajuste da taxa é mais consistente do ponto de vista epidemiológico, uma vez que mostrou um padrão mais uniforme de risco que migra para a região do agreste, embora tenha apresentado municípios com valores preocupantes, pois extrapolam o índice da média do Estado e a situação nacional.

Os resultados apresentados pelo Moran Map apontam para o risco também existente nas áreas consideradas de transição epidemiológica, embora de forma isolada em determinados pontos do agreste e sertão, mas consideradas importantes, uma vez que a dinâmica da transmissão do vírus não se limita às fronteiras político-administrativas e pode ser influenciada pela intensidade do fluxo de pessoas, densidade populacional, migração, turismo, mercado, trabalho e diversidade cultural (HOLANDA; GALVÃO; PEDROSA et al., 2015).

É importante destacar que, muitas dessas áreas que apresentaram *clusters* de alto risco ou de transição nos mapeamentos, são consideradas comunidades anfitriãs, cuja organização socioeconômica está voltada predominantemente para o turismo, a exemplo dos municípios de Japaratinga, Porto de Pedras, Maceió, Marechal Deodoro e Piranhas, por apresentar atrativos naturais, sobretudo composto por praias e cânions. Alguns estudos destacaram uma intensificação de interações sociosexuais em regiões litorâneas em função do fluxo sazonal de pessoas com perfis e comportamentos culturais variados, o que pode contribuir para uma maior vulnerabilidade para as IST's nesses espaços (BELLENZANI; BLESSA; PAIVA, 2008; FIGUEIREDO; MCBRITTONI, 2007; SANTOS; PAIVA, 2007; SIMKHADA; SHARMA; VAN TEIJLINGEN et al., 2016).

Por sua vez, as áreas mais homogêneas das regiões do agreste e sertão de Alagoas consideradas como de risco baixo pelas análises de Moran apontam a necessidade de reforçar a investigação dos gestores em relação ao acesso da população à tecnologia dos testes rápidos nos pequenos municípios, já que pode

significar a presença de desigualdade de estratégias programáticas e estruturais em relação aos grandes centros urbanos.

A existência de um processo de interiorização observado ao longo do tempo nas análises e a predominância de diagnósticos em indivíduos residentes na capital do Estado ou em localidades geograficamente próximas a ela parece disparidades na distribuição de profissionais da saúde e na acessibilidade aos serviços entre os locais geográficos, como já observado em outros estudos (GARNELO; LIMA; ROCHA et al. 2018; SILVEIRA; PINHEIRO, 2014).

A persistência das desigualdades sociais e de oferta de serviços de saúde foi identificada nos resultados de correlação espacial positiva entre a taxa de incidência do HIV/aids e indicadores socioeconômicos que apontam para boas condições de vida, e também para áreas de melhores indicadores socioeconômicos, em comparação com a correlação negativa com indicadores que refletem vulnerabilidade social. Esse resultado vai de encontro a estudos prévios (BINGENHEIMER, 2010; PAIVA; PEDROSA; GALVÃO, 2019), apesar de que um processo de pauperização vem sendo observado no Brasil desde o início da epidemia (BASTOS; SZWARCOWALD, 2010). Ademais, associação do agravo com a taxa de desemprego pode sugerir o impacto da instalação da doença na população economicamente ativa.

A um nível individual, a maior prevalência da infecção entre homens, pardos, heterossexuais e em pessoas com idades entre 20 a 39 anos corrobora com o perfil epidemiológico nacional (BRASIL, 2018). O baixo grau de instrução identificado em maior proporção entre os pacientes que residem nos municípios do interior do Estado, em contraposição às PVHA residentes na capital que possuem níveis médio e superior em maior frequência quando comparados aos primeiros, apontam a escolaridade como um fator social que pode dificultar a compreensão das comunidades em relação ao diagnóstico, controle e prevenção do agravo.

Destaca-se a proporção substancial (19,7%) das PVHA tenham evoluído para óbito por causas relacionadas à Aids. O diagnóstico tardio pode ser uma possível razão para esse resultado, também encontrado em pesquisas que avaliaram o tempo de progressão do HIV para a Aids (POOROLAJALA; MOLAEIPOORB; MOHRAZC et al, 2015; MIRZAEI; POOROLAJAL; KHAZAEI et al, 2013).

No âmbito desses achados, a proximidade do serviço de saúde com a comunidade a partir da descentralização do acompanhamento das PVHA poderia contribuir com menores níveis de burocracia e equidade na acessibilidade dos

pacientes a níveis locais, proporcionar facilidade de retirada de medicamentos e facilitar o uso de abordagens custo-efetivas pelo melhor acesso dos profissionais para cuidar especialmente de populações-chave em áreas difíceis de serem alcançadas (HOFER; MAGALHÃES; FROTA et al., 2018).

Por outro lado, a diminuição da distância para a assistência deve ser considerada apenas como uma etapa inicial, pois a transição dessa política descentralizada possui barreiras que já foram descritas (ZAMBENEDETTI; SILVA, 2016). Potenciais fragilidades da atenção básica comunitária podem comprometer esse processo, especialmente no que se refere à reticência dos provedores de saúde que não lidam comumente com o HIV/Aids em discutir em sua rotina de atendimento a identidade sexual e questões referentes a relações homoafetivas, fato que se agrava ainda mais devido à maior rotatividade de profissionais e de equipes incompletas na atenção básica. Esse fato suscita a importância de ações gestoras conjuntas a fim de capacitar os mais diversos níveis de complexidade das unidades de saúde para o atendimento e posterior acompanhamento dos casos de HIV.

Diante das variáveis apresentadas, a presente pesquisa fornece evidências de como a determinação social e a dependência espacial dos municípios pode ser relacionada ao aumento da incidência de HIV. Nesse sentido, o espaço se configura como um dos braços da epidemiologia na medida em que permite o conhecimento não só do lugar onde os casos de HIV/Aids ocorrem, como também pode-se estabelecer o papel que o espaço tem na geração destes eventos em saúde. Conhecer quem sofre e onde sofrem constituem as variáveis principais no estabelecimento de ações de saúde pública (MOREIRA, 2020).

Assim, reitera-se que a epidemia da infecção tem raízes sociais e intersetoriais. Apesar das condições de vida não serem diretamente causas da transmissão do vírus, cada condição socioeconômica dos espaços geográficos estudada contribui para as iniquidades que aumentam o risco da sua aquisição por entender que os contextos sociais moldam as relações espaciais. Portanto, estratégias de prevenção e controle podem ser estabelecidas de acordo com cada realidade.

Algumas limitações deste estudo devem ser observadas. Os dados utilizados são baseados em registros de sistemas de informação e, portanto, existe uma chance de subnotificação dos casos e de imprecisão da qualidade. A incompletude e ausência de outras informações dos indivíduos impediu que outras variáveis fossem incluídas na análise. Ademais, a possibilidade de mudança de endereço residencial dos sujeitos

não foi considerada. No entanto, a utilização dessa fonte não inviabilizou as análises nem a contraposição das informações. O método da pesquisa foi conduzido em grande conjunto de dados e apontou evidentes resultados significativos. Tais informações podem servir de base para comparação com outros estudos e para o planejamento de estratégias vinculadas a políticas de saúde.

## 4 CONCLUSÃO

Este estudo realizou a análise espacial da incidência da infecção pelo HIV/aids e sua correlação com múltiplos indicadores socioeconômicos na incidência da infecção pelo HIV/aids. Foi identificada correlação espacial positiva entre a taxa de desemprego, renda *per capita* e proporção de domicílios com coleta adequada de lixo e a taxa de incidência do agravo. Houve tendência crescente de casos de HIV/Aids entre 2007 a 2016, sendo mais expressiva entre os municípios do interior do Estado e a partir do ano 2013. A associação espacial identificou *clusters* de risco no extremo leste do Estado que se dispersaram para o sentido oeste no decorrer dos períodos considerados (2007-2011 e 2012 a 2016).

O geoprocessamento indicou a formação e estabelecimento de áreas de transmissão continuada, de transição e de vulnerabilidade social em Alagoas, o que demonstra ser uma técnica útil para o monitoramento do adoecimento pelo HIV e para o emprego eficiente e equitativo de recursos da saúde pública pela definição de estratégias direcionadas em locais prioritários com vistas à prevenção da infecção, diagnóstico precoce e promoção da adesão efetiva à TARV.

## CAPÍTULO 2

### ENVELHECIMENTO E FENÓTIPO DE FRAGILIDADE EM PVHA

(objetivo específico *b*)

## 1 MÉTODOS

### 1.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise. O estudo foi realizado com base na declaração de Metanálise de Estudos Observacionais em Epidemiologia (MOOSE) (Stroup et al., 2000). A aprovação do conselho de revisão institucional e o consentimento informado não foram necessários para a sua construção.

### 1.2 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O estudo seguiu as recomendações da declaração dos Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e designou a seguinte questão de pesquisa: existe associação entre fenótipo de fragilidade e quantificação da carga plasmática de RNA do HIV-1, contagem de linfócitos T CD4 + e exposição à TARV em indivíduos soropositivos para o HIV? Os estudos foram considerados elegíveis se satisfizessem os seguintes critérios:

- I) Fossem um estudo transversal, caso-controle ou coorte (prospectivo ou retrospectivo) ou desenho aninhado;
- II) Fornecessem dados sobre carga de RNA do HIV-1, contagem de linfócitos T CD4 + ou exposição à TARV;
- III) A fragilidade foi verificada de acordo com o Fenótipo de Fragilidade (FF) de Fried (FRIED; TANGEN; WALSTON et al., 2001); e
- IV) Fossem fornecidos dados brutos suficientes para avaliar a associação entre o fenótipo de fragilidade e os fatores descritos.

A carga de RNA do HIV-1 e a contagem de linfócitos T CD4 + relatadas nos estudos deveriam ser verificadas por análises laboratoriais. Adotou-se como definição para o termo *indetectável* o número de cópias do HIV abaixo do limite necessário para a detecção do vírus por mL de sangue. Já que este limite varia discretamente conforme o tipo de teste, foi identificado o nível considerado no método de cada estudo.

A TARV foi definida de acordo com as diretrizes do Painel de Kaiser do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (2000) e foi categorizada como um esquema de droga dupla contendo a classe do inibidor da transcriptase reversa de nucleosídeo/nucleotídeo, associado a um a) inibidor de protease; b) inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo; ou c) inibidor de integrase.

O status do fenótipo de fragilidade foi baseado em um conjunto de cinco critérios, incluindo: I) perda não intencional de peso, II) baixa resistência ou exaustão (nível de energia reduzido), III) fraqueza (baixa força de preensão manual), IV) lentidão (velocidade da marcha) e V) baixa atividade física. Pelo menos três dos cinco critérios precisavam estar presentes para um paciente ser considerado frágil (FRIED; TANGEN; WALSTON et al., 2001).

### **1.3 Estratégia de busca**

Uma busca sistemática utilizando os bancos de dados PubMed, SCOPUS, Lilacs e Web of Science foi realizada para identificar estudos que avaliaram a associação entre fenótipo de fragilidade e infecção pelo HIV. Foi realizada uma pesquisa na literatura cinza adotando o Google Scholar e o Open Thesis. As publicações foram identificadas utilizando os termos “HIV”, “Síndrome de Imunodeficiência Adquirida”, “fragilidade”, “síndrome da fragilidade” “Human Immunodeficiency Virus”, “Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus”, “frailty”, “frailty syndrome” e termos relacionados.

A pesquisa foi realizada em maio de 2019 sem restrições de idioma. As listas de referência de todos os estudos e análises elegíveis foram digitalizadas manualmente para identificar estudos adicionais para inclusão. A estratégia de busca eletrônica completa está ilustrada no Quadro 1.

**Quadro 1.** Estratégia de busca.

<b>Pubmed</b>	((Aging [Mesh]) OR (Senescence) OR (Biological Aging) OR (Aging, Biological)) AND ((Frailty [Mesh]) OR (Frailties) OR (Frailness) OR (Frailty Syndrome) OR (Syndrome, Frailty) OR (Syndromes, Frailty)) AND ((HIV [Mesh]) OR (Human Immunodeficiency Virus) OR (Immunodeficiency Virus, Human) OR (Immunodeficiency Viruses, Human) OR (Virus, Human Immunodeficiency) OR (Viruses, Human Immunodeficiency) OR (Human Immunodeficiency Viruses) OR (Human T Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T Cell Leukemia Virus Type III) OR (LAV-HTLV-III) OR (Lymphadenopathy-Associated Virus) OR (Lymphadenopathy Associated Virus) OR (Lymphadenopathy-Associated Viruses) OR (Virus, Lymphadenopathy-Associated) OR (Viruses, Lymphadenopathy-Associated) OR (Human T Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Lymphotropic Virus Type III) OR (AIDS Virus) OR (AIDS Viruses) OR (Virus, AIDS) OR (Viruses, AIDS) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) OR (HTLV-III))
<b>Web of Science</b>	((Aging) AND ((Frailty) OR (Frailty Syndrome)) AND ((HIV) OR (Human Immunodeficiency Virus) OR (Human Immunodeficiency Viruses) OR (AIDS Virus) OR (AIDS Viruses) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus)))
<b>Scopus</b>	((Aging) AND ((Frailty) OR (Frailty Syndrome)) AND ((HIV) OR (Human Immunodeficiency Virus) OR (AIDS Virus) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)))
<b>Google Scholar</b>	(Aging) AND (Frailty OR Frailty Syndrome) AND (HIV OR Human Immunodeficiency Virus OR AIDS Virus OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)
<b>Lilacs</b>	(Aging) AND (Frailty OR Frailty Syndrome) AND (HIV OR Human Immunodeficiency Virus OR AIDS Virus OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)
<b>Openthesis</b>	(Aging) AND (Frailty OR Frailty Syndrome) AND (HIV OR Human Immunodeficiency Virus OR AIDS Virus OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)

#### 1.4 Seleção do estudo

Dois pesquisadores independentes (A.C.A.C. e G.C.M.) examinaram os estudos pesquisados com base no título e no resumo de cada artigo. Os estudos relevantes foram lidos em texto completo e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. As divergências entre os dois revisores foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (P.R.S.M.-F.).

#### 1.5 Extração de dados e avaliação de risco de viés

Dois investigadores independentes (A.C.A.C. e G.C.M.) extraíram dados dos relatórios publicados utilizando um protocolo predefinido. Foram checadas informações sobre o desenho do estudo, população elegível, faixa etária, critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico de fragilidade, análises laboratoriais e desfechos. Os dados de resultados incluíram estimativas brutas. Os dados brutos referem-se ao número de indivíduos HIV positivos com ou sem fenótipo de fragilidade nos seguintes

grupos: carga viral detectável e carga viral indetectável; Contagem de células T CD4 <350 células/ $\mu$ L e contagem de células T CD4  $\geq$ 350 células/ $\mu$ L; exposição à TARV ou nenhuma exposição à TARV. A Ferramenta de Avaliação da Qualidade para Estudos de Coorte Observacional e Transversal dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>) foi utilizada para classificar a qualidade de cada estudo individual.

## 1.6 Análise de dados

O *odds ratio* (OR) foi usado como medida de associação entre o fenótipo de fragilidade e a carga de RNA do HIV-1, a contagem de linfócitos T CD4 + e a exposição à TARV. O OR foi agrupado por meio do modelo de efeitos aleatórios, assumindo que o valor real do tamanho do efeito de cada estudo é mostrado a partir de uma distribuição de probabilidade, em vez de ser idêntico. Forests plots foram utilizados para apresentar graficamente os ORs agrupados e os intervalos de confiança (IC) de 95%. Valores de *p* inferiores a 0,05 foram estatisticamente significantes. A heterogeneidade foi investigada pelo teste Q de Cochran com um ponto de corte de 10% para significância (COCHRAN, 1954) e quantificada pelo índice  $I^2$  [ $100\% \times (Q - df)/Q$ ] (HIGGINS; THOMPSON, 2002). Uma análise de subgrupo foi realizada de acordo com o tipo de TARV prescrito (baseado em inibidor de protease [PI]; baseado em inibidor de integrase [INSTI]; e baseado em inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo [NNRTI]).

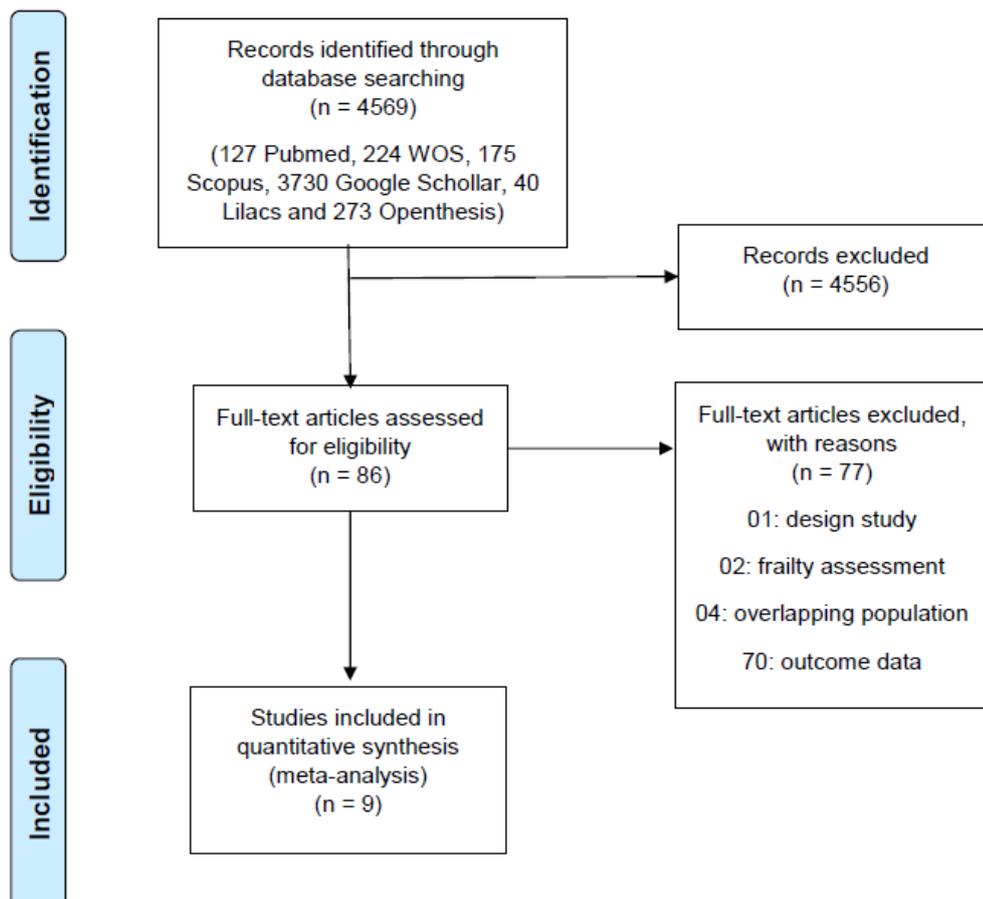
Foi realizada análise de sensibilidade *leave-one-out* para avaliar a robustez dos resultados agrupados. O viés de publicação foi avaliado pela inspeção do funnel plot. A inspeção visual do funnel plot fornece uma indicação do viés de publicação quando estudos maiores e menores são distribuídos de maneira não simétrica pelo tamanho do efeito combinado. As análises foram realizadas no software Review Manager Versão 5.3 (Cochrane Collaboration, Location).

## 2 RESULTADOS

### 2.1 Seleção do estudo

A busca eletrônica inicial localizou 4569 artigos, 127 dos quais foram coletados no PubMed, 224 no Web of Science, 175 no SCOPUS, 40 no Lilacs, 3730 no Google Scholar e 273 no OpenThesis. Oitenta e seis estudos foram potencialmente relevantes e foram analisados na íntegra. Após leitura completa, 77 estudos foram excluídos: um devido ao desenho do estudo; dois por avaliação de fragilidade; 70 devido a dados de resultados e quatro devido a uma potencial sobreposição de população (DESQUILBET; JACOBSON; FRIED et al., 2011; ERLANDSON; PEREZ; ABDO et al., 2019; KORADA; ZHAO; TT et al., 2017; MARGOLICK; BREAM; NILLES et al., 2018). Finalmente, nove estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na presente revisão sistemática e metanálise. Um fluxograma representando o processo de seleção de referências em cada estágio é fornecido na Figura 12.

**Figura 12.** Fluxograma da busca na literatura e processo de seleção dos estudos.



## 2.2 Características dos estudos

Sete estudos incluídos foram conduzidos nos Estados Unidos (AKGÜN; TATE; CROTHERS et al., 2014; ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014; ERLANDSON; WU; KOLETAR et al., 2017; IANAS; BERG; MOHLER et al., 2012; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009; REES; MEISTER; MOHLER et al., 2014; TERZIAN; HOLMAN; NATHWANI et al., 2009), um na China (DING; LIN; LIU et al., 2017) e um na Austrália (YEOH; CHENG; PALMER et al., 2017). Cinco estudos (DING; LIN; LIU et al., 2017; IANAS; BERG; MOHLER et al., 2012; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009; REES; MEISTER; MOHLER et al., 2014; YEOH; CHENG; PALMER et al., 2017) apresentaram um desenho transversal e quatro estudos (AKGÜN; TATE; CROTHERS et al., 2014; ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014; ERLANDSON; WU; KOLETAR et al., 2017; TERZIAN; HOLMAN; NATHWANI et al., 2009) apresentaram um estudo aninhado, relatando resultados transversais de coortes.

A maioria dos participantes foi recrutada a partir de amostras populacionais do Multicenter AIDS Cohort Study (ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014), Veterans Aging Cohort Study-8 (AKGÜN; TATE; CROTHERS et al., 2014), Women's Interagency HIV Study (TERZIAN; HOLMAN; NATHWANI et al., 2009) e o HIV Infection, Aging, and Immune Function Long-Term Observational Study (ERLANDSON; WU; KOLETAR et al., 2017).

Dados de 7699 indivíduos HIV positivos foram analisados nesta revisão sistemática; 5361 indivíduos apresentaram dados de carga viral (AKGÜN; TATE; CROTHERS et al., 2014; ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014; DING; LIN; LIU et al., 2017; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009; REES; MEISTER; MOHLER et al., 2014; YEOH; CHENG; PALMER et al., 2017), 3087 indivíduos apresentaram dados sobre a contagem de células T CD4 (DING; LIN; LIU et al., 2017; ERLANDSON; WU; KOLETAR et al., 2017; IANAS; BERG; MOHLER et al., 2012; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009; TERZIAN; HOLMAN; NATHWANI et al., 2009) e 1342 tiveram informações de exposição à TARV (ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009). O Quadro 2 mostra as principais características dos estudos.

**Quadro 2.** Características dos estudos incluídos.

Estudo	País	HIV+ (n)	Idade	Fragilidade Status	Carga viral indetectável considerada (cópias/mL)	Principais achados
Akgun et al., 2014	EUA	3472	≥ 18	FP modified	≤400	O status de fragilidade foi associado com carga detectável do HIV-1 RNA.
Althoff et al., 2014	EUA	898	≥ 18	FP	≤400 or <50	CD4+, CV indetectável e tratamento não foram associados com fragilidade.
Ding et al., 2017	China	345	≥ 40	FP modified	Not identified	Não houve associação com fragilidade e CD4 +, supressão viral ou TARV.
Erlandson et al., 2017	EUA	1016	≥ 40	FP	Not identified	Associação entre fragilidade and CD4 + <350 foi encontrada na análise univariada.
Ianas et al., 2012	EUA	100	21-78	FP	<48	CD4 + <200 foi associado com fragilidade. Não houve associação entre idade, fragilidade and CV detectável. Com o adicional de 1 anos de TARV, o risco para fragilidade diminuiu em 20%.
Onem et al., 2009	EUA	445	42 (média)	FP	<50	Fragilidade foi associada com baixo CD4+. Não houve associação com CV indetectável ou TARV.
Rees et al., 2014	EUA	122	22-72	FP	<20	Não houve diferença entre pacientes frágeis e não frágeis com ou sem TARV OU CV.
Terzian et al., 2009	EUA	1208	41 (mediana)	FP	<80	Não houve diferença estatisticamente significativa entre fragilidade e CD4+ ou CV.
Yeoh et al., 2017	Austrália	93	≥ 50	FP	<20	Fragilidade foi associada com longa exposição à TARV. Não houve associação com CV detectável ou contagem de CD4+.

CV, carga viral.

### 2.3 Avaliação de risco de viés

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática responderam à questão de pesquisa e continham informações claramente descritas relacionadas aos critérios de elegibilidade. A maioria dos estudos utilizou amostras representativas para fortalecer

as evidências observacionais sobre a relação entre fragilidade e infecção pelo HIV. Embora os estudos tenham descrito claramente o diagnóstico de fragilidade e a avaliação da carga plasmática de RNA do HIV-1, contagem de linfócitos T CD4 + e TARV, houve potencial para viés de desempenho. Todos os estudos avaliaram medidas de associação ajustadas para variáveis de confundimento (Quadro 3).

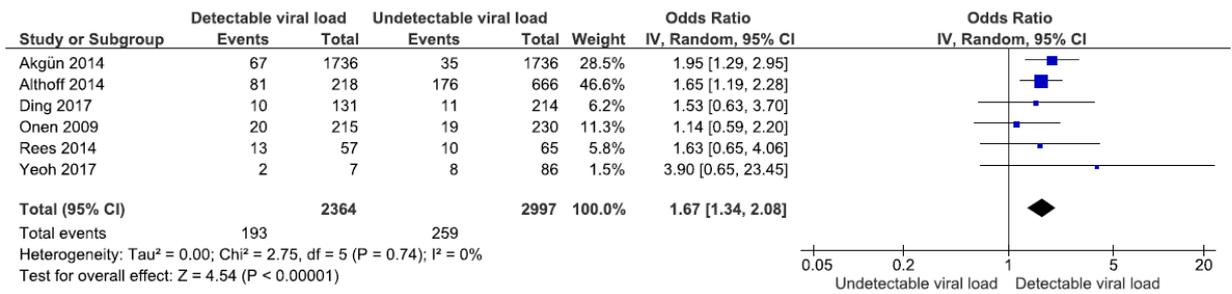
**Quadro 3.** Análise do Risco de viés dos estudos incluídos utilizando a “Ferramenta de Avaliação da Qualidade para Estudos de Coorte Observacional e Transversal dos Institutos Nacionais de Saúde”.

Studo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Akgun et al., 2014	S	S	Y	S	S	S	S	S	S	N	S	NR	S	S
Althoff et al., 2014	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	S
Ding et al., 2017	S	S	NR	S	S	S	N	S	S	NA	S	NR	NA	S
Erlandson et al., 2017	S	S	N	S	S	S	N	S	S	NA	S	NR	NA	S
Ianas et al., 2012	S	S	NR	S	N	S	N	S	S	NA	S	NR	NA	S
Onem et al., 2009	S	S	NR	S	N	S	N	S	S	NA	S	NR	NA	S
Rees et al., 2014	S	S	N	S	N	S	N	S	S	NA	S	NR	NA	S
Terzian et al., 2009	S	S	N	S	Y	S	N	S	S	N	S	NR	NA	S
Yeoh et al., 2017	S	S	NR	S	N	S	N	S	S	NA	S	NR	NA	S

S, sim; N, não; ND, não pode ser determinado; NA, não aplicável; NR, não registrado (1) objetivo claramente indicado; (2) critérios de elegibilidade claramente descritos; (3) taxa de participação de pessoas elegíveis pelo menos em 50%; (4) pacientes elegíveis recrutados da mesma população; (5) estudo de base populacional; (6) carga viral, contagem de CD4 + ou uso de TARV antes da fragilidade; (7) acompanhamento suficiente; (8) medição de diferentes níveis de carga viral ou contagem de CD4 +; (9) diagnóstico laboratorial de carga viral e contagem de CD4 + claramente definido; (10) carga viral ou contagem de CD4 + avaliada mais de uma vez ao longo do tempo; (11) avaliação da fragilidade claramente definida; (12) avaliadores de fragilidade cegos à soropositividade para o HIV; (13) perda de seguimento inferior a 20%; (14) medidas de associação ajustadas para variáveis de confundimento.

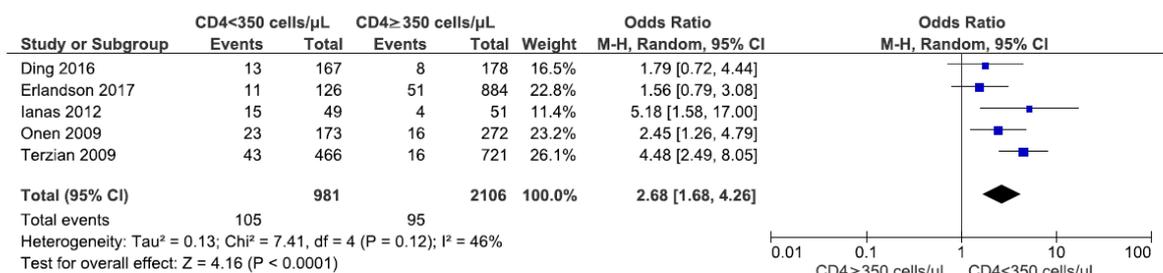
## 2.4 Fenótipo de fragilidade e carga de RNA do HIV-1

Seis estudos (AKGÜN; TATE; CROTHERS et al., 2014; ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014; DING; LIN; LIU et al., 2017; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009; REES; MEISTER; MOHLER et al., 2014; YEOH; CHENG; PALMER et al., 2017) forneceram dados não ajustados para avaliar a associação entre o fenótipo de fragilidade e a carga de RNA do HIV-1. Carga viral detectável foi encontrada em 2364 indivíduos HIV positivos e 193 (8,2%) apresentaram fenótipo de fragilidade. Os resultados gerais desta metanálise mostraram associação entre fragilidade e carga viral detectável em indivíduos HIV positivos (OR 1,67, IC 95% 1,34-2,08). Não houve heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ) (Figura 13).

**Figura 13.** Forest plot para associação entre carga viral do HIV e fragilidade.

## 2.5 Fenótipo de fragilidade e contagem de células T CD4

Cinco estudos (DING; LIN; LIU et al., 2017; ERLANDSON; WU; KOLETAR et al., 2017; IANAS; BERG; MOHLER et al., 2012; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009; TERZIAN; HOLMAN; NATHWANI et al., 2009) forneceram dados sobre a contagem de células T CD4+ em 3087 indivíduos com HIV. Entre 981 indivíduos com contagem de CD4 <350 células/μL, 105 (10,7%) foram classificados como frágeis. Os resultados da metanálise mostraram uma associação entre fragilidade e contagem de CD4 <350 células/μL (OR 2,68, IC 95% 1,68–4,26) com uma heterogeneidade moderada entre os estudos (I<sup>2</sup> = 46%) (Figura 14).

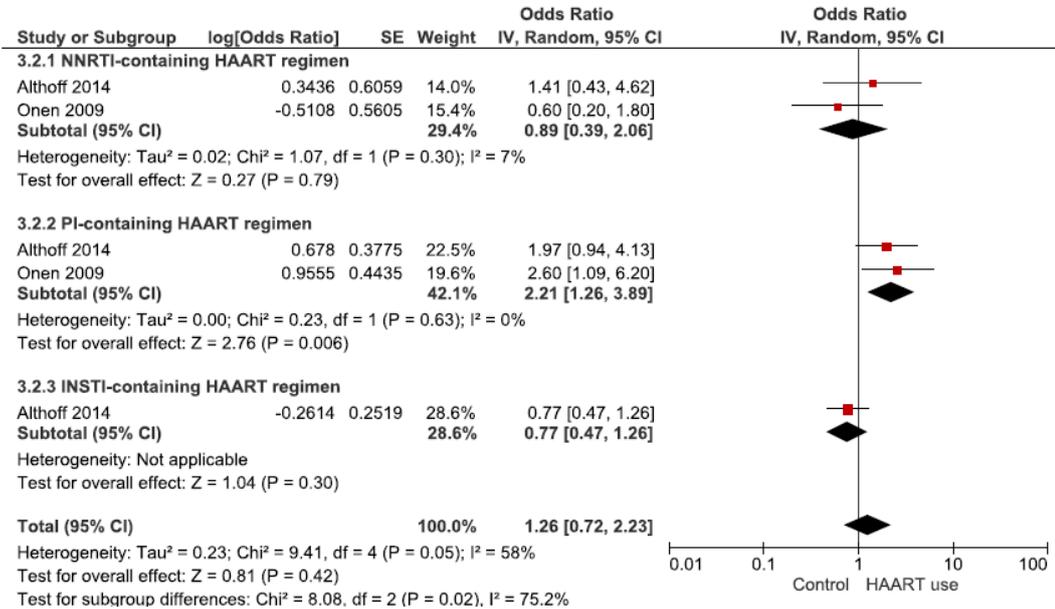
**Figura 14.** Forest plot para associação entre contagem de CD4+ e fragilidade.

## 2.6 Fenótipo de fragilidade e exposição à TARV

Dois estudos (ALTHOFF; JACOBSON; CRANSTON et al., 2014; ONEN; AGBEBI; SHACHAM et al., 2009) forneceram dados sobre a exposição à TARV. Foi encontrada associação entre fragilidade e regime de TARV contendo IP (OR 2,21, IC 95% 1,26-3,89). Não houve heterogeneidade entre os estudos (I<sup>2</sup> = 0%). Não foi

encontrada associação entre fragilidade e regime de TARV contendo NNRTI ou INSTI (Figura 15).

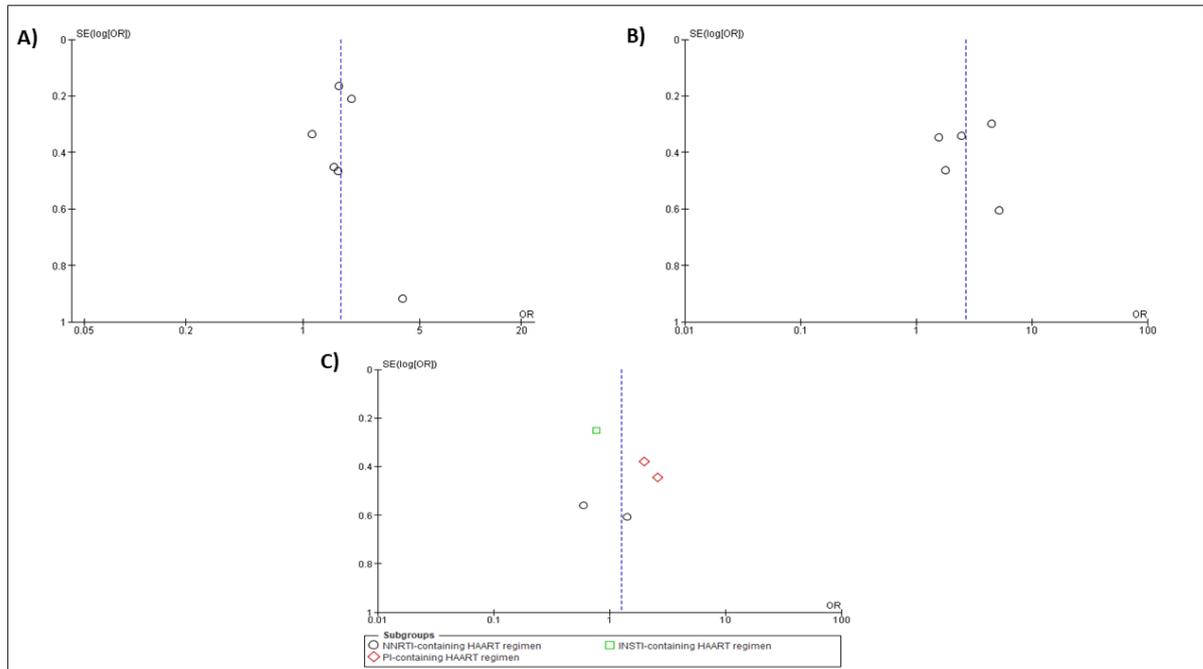
**Figure 15.** Forest plot para associação entre exposição à TARV e fragilidade.



## 2.7 Análise de sensibilidade e viés de publicação

Uma análise de sensibilidade *leave-one-out* foi realizada removendo interativamente um estudo de cada vez para confirmar que os resultados desta metanálise não foram conduzidos por um único estudo. A análise de sensibilidade mostrou que os tamanhos dos efeitos não mudaram substancialmente com a exclusão de qualquer estudo. Apesar do número limitado de estudos, não havia potencial para viés de publicação (Figura 16).

**Figura 16.** Funnel plot da metanálise com avaliação da associação entre fragilidade e aspectos clínicos do HIV. A) Fragilidade e HIV-1 RNA; B) Fragilidade e contagem de CD4+; C) Fragilidade e exposição à TARV.



## 5 DISCUSSÃO

A fragilidade foi encontrada em pacientes soropositivos para o HIV-1 em idades mais jovens do que em pacientes não infectados pelo HIV. Existem evidências emergentes de que o declínio sistêmico causado pela infecção pelo HIV-1 está associado à inflamação crônica, atrito de telômeros, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e modificações epigenéticas relacionadas ao envelhecimento (HORVATH; LEVINE, 2015).

A variedade de proteínas produzidas durante o ciclo de vida do vírus, especialmente Nef, Tat e Rev, pode ser muito estressante para a célula hospedeira, porque são responsáveis pela regulação negativa da célula CD4+, perturbação da ativação da célula T, aumento da infecciosidade viral, expressão de todos os genes do HIV e ajuda a exportar transcritos incompletos para o citoplasma, permitindo a tradução de proteínas estruturais (BEUPERE; GARCIA; LARGHERO et al., 2015).

Esse processo pode levar à senescência celular e comprometer a homeostase tecidual e a capacidade regenerativa do organismo (COHEN; TORRES, 2017; SMITH; BOER; BRUL et al., 2013). Portanto, a evidência biológica mais forte do papel da fisiopatologia do HIV na promoção de condições associadas ao envelhecimento está no domínio da inflamação e imunidade desreguladas (ALLAVENA; HANF; REY et al., 2018; FRANZESE; LUISA; ENZO et al., 2018; GIANESIN; NOGUERA-JULIAN; ZANCHETTA et al., 2016; LEEANSYAH; CAMERON; SOLOMON et al., 2013; MEIR-SHAFRIR; POLLACK, 2012; PIGGOTT; ERLANDSON; YARASHESKI, 2016; YUAN; SHI; GUO et al., 2018).

Além disso, embora o uso de TARV para o tratamento da infecção pelo HIV tenha sido associado a uma melhor qualidade de vida e melhores taxas de mortalidade, os indivíduos soropositivos para o HIV-1 tratados a longo prazo tem apresentado um risco aumentado de morbidades não relacionadas à Aids tradicionalmente associadas com o envelhecimento, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e declínio neurocognitivo (DEEKS, 2011).

Isso levou à preocupação de que o uso prolongado de TARV atue como um fator estressor que contribui para a indução de senescência e consequente envelhecimento prematuro em indivíduos com HIV-1 (COHEN; TORRES, 2017; PIRRONE; LIBON; SELL et al., 2013). Foi demonstrado que a exposição a inibidores da transcriptase reversa pode levar a comprometimentos mitocondriais e aumento do

risco de aparecimento de diabetes e lipodistrofia dislipidêmica associada à TARV (HERNANDEZ-VALLEJO; BEAUPERE; LARGHERO et al., 2013; PIRRONE; LIBON; SELL et al., 2013). Nos últimos anos, os inibidores da integrase tem sido utilizados como tratamento de primeira linha para pacientes soropositivos para o HIV-1, mas há uma falta de evidências sobre a associação entre o uso do regime TARV contendo essa classe de fármaco e as condições associadas ao envelhecimento (MARGOLIS; HEVERLING; PHAM et al., 2014).

As medidas de carga viral e as células T CD4 + tem sido usadas como os preditores mais importantes da progressão da doença pelo HIV-1 (LEPRI; KATZENSTEIN; ULLUM et al., 1998; LYLES; MUN; YAMASHITA et al., 2000; PHILLIPS; LUNDGREN, 2006). Nesta revisão sistemática e metanálise, foram encontradas evidências de que carga viral detectável e a contagem de células T CD4 abaixo de 350 células estão associadas ao fenótipo de fragilidade em indivíduos com HIV.

Embora as vias fisiopatológicas específicas subjacentes à fragilidade ainda não sejam claramente conhecidas, a fragilidade ocorre quando múltiplos sistemas fisiológicos declinam, conforme observado em idosos e pacientes com infecção pelo HIV-1. Em pacientes idosos soronegativos, verificou-se que CD8+CD28-CD27 + é um subconjunto específico de células T fortemente preditivo de fragilidade (NG; CAMOUS; SHWE et al., 2015; NSAGHA; POKAM; CLEMENT et al., 2015). A diferenciação das células T em direção a um fenótipo senescente é caracterizada tipicamente pela expansão clonal dos linfócitos T CD8 + que não possuem expressão de CD28 (FÜLÖP; LARBI; PAWELEC et al., 2013). O status do subconjunto de células T CD4 + CD27- como marcador clínico do perfil de risco imunológico e a população CD4 + em geral tem sido pouco caracterizada no campo do envelhecimento (NG; CAMOUS; SHWE et al., 2015).

Desta forma, os resultados desta metanálise sugerem que o envelhecimento prematuro e a fragilidade podem estar associados não apenas ao aumento da contagem de células T CD8 +, mas também à diminuição da contagem de células T CD4 + em pessoas infectadas pelo HIV. Outros estudos são necessários para entender como o desenvolvimento da fragilidade pode ser evitado e explorar maneiras de aumentar a terapia de resposta imune em indivíduos com HIV.

Além disso, os resultados do presente estudo mostraram uma associação entre o uso do regime de TARV contendo IP e a fragilidade. Embora os IP sejam

medicamentos potentes para melhorar os resultados clínicos de pacientes com HIV, impedindo a replicação viral e diminuindo a carga viral (YANG; NKEZE; ZHAO et al., 2012), os IP podem causar fortes efeitos adversos, incluindo danos no DNA mitocondrial, estresse oxidativo, senescência prematura e morte celular (HERNANDEZ-VALLEJO; BEAUPERE; LARGHERO et al., 2013; ZHONG; LU; CONKLIN et al., 2002). As citocinas pró-inflamatórias secretadas pelas células senescentes têm sido implicadas no envelhecimento acelerado e em muitas doenças relacionadas à idade e podem desempenhar um papel fundamental nas várias comorbidades vivenciadas por pacientes soropositivos para o HIV tratados com o regime TARV contendo IP (COHEN; TORRES, 2017).

Os achados desta metanálise devem ser interpretados com cautela. Primeiro, os estudos incluídos nesta revisão sistemática são limitados a um pequeno número de países. Pode haver variações na prevalência de fragilidade de acordo com o cenário, pois as populações estudadas diferem em termos de características clínicas e socioeconômicas. Segundo, há uma falta de informações sobre a influência do abuso de substâncias, tempo de infecção e duração do tratamento nos componentes da fragilidade.

Finalmente, os resultados do presente estudo foram baseados em pesquisas transversais, que representa uma limitação chave para demonstrar uma inferência causal entre a carga de RNA do HIV-1, contagem de linfócitos T CD4 +, exposição à TARV e fragilidade. No entanto, resultados transversais podem fornecer dados preliminares valiosos para justificar a síntese das evidências disponíveis e indicar a necessidade de outras investigações epidemiológicas. Estudos de coorte prospectivos adicionais com amostras grandes são necessários para fortalecer esses resultados encontrados.

## 6 CONCLUSÃO

As atuais evidências disponíveis mostram uma associação entre o fenótipo de fragilidade em pacientes com infecção pelo HIV-1 com contagem de células T CD4 <350 células/mm<sup>3</sup> e carga de RNA do HIV-1 detectável. Além disso, há evidências de que o regime TARV contendo IP pode estar associado ao envelhecimento prematuro e à fragilidade em indivíduos vivendo com HIV-1.

Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos de outros fatores no desenvolvimento de características clínicas relacionadas à fragilidade nesses indivíduos. Esses resultados poderão resultar em desdobramentos para pesquisas que ampliem o olhar da ciência para outras problemáticas que vem emergindo devido à condição crônica da infecção pelo HIV e contemplem o manejo de morbidades nessa população.

## REFERÊNCIAS

- ADAM, B. D.; HUSBANDS, W.; MURRAY J. et al. Aids optimism, condom fatigue, or self-esteem? Explaining unsafe sex among gay and bisexual men. **J. Sex. Res.**, v. 42, n. 3, p. 238-48, 2005.
- AKGÜN, K., TATE, J., CROTHERS, K. et al. An adapted frailty-related phenotype and the VACS Index as predictors of hospitalization and mortality in HIV-infected and uninfected individuals. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 76, p. 397–404, 2014.
- ALLAVENA, C., HANF, M., REY, D. et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: the challenge of geriatric patients. **PLoS One**, v. 74, 2018, p. 1–11.
- ALMEIDA, E. **Econometria espacial aplicada**. Campinas, SP: Editora Alínea, 2012.
- ALTHOFF, K. N.; JACOBSON, L. P.; CRANSTON, R.D. et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. **Journals Gerontol**, v. 69, 2014, p. 189–198.
- ANUURAD, E., PH, D., SEMRAD, A. et al. Human Immunodeficiency Virus and Highly Active Antiretroviral Therapy – associated metabolic disorders and risk factors for cardiovascular disease. **Metab. Syndr. Relat. Disord**, v. 7, p. 401–410, 2009.
- BARANKANIRA, E.; MOLINARI, N.; NIYONGABO, T. et al. Spatial analysis of HIV infection and associated individual characteristics in Burundi: indications for effective prevention. **BMC Public Health**, v. 16, n. 118, p. 1-11, fev. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743168/>. Acesso em: 23 ago. 2019.
- BASTOS, F. I.; SZWARCOWALD, C. L. Aids e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, supl. 1, p. 65-76, 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2000000700006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2000000700006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 23 jan. 2020.
- BATTALORA, L. A., YOUNG, B., OVERTON, E. T., Bones, fractures, antiretroviral therapy and HIV. **Curr Infect Dis Rep**, v. 16, 2014, p. 1–10.
- BAYER, R.; OPPENHEIMER, G. Scale-ups, scarcity, and selections: the experience of doctors in South Africa. **AIDS**, v. 21, p. 43–47, out. 2007.
- BAYNES, H. W., TEGENE, B., GEBREMICHAEL, M. et al. Assessment of the effect of antiretroviral therapy on renal and liver functions among HIV-infected patients: a retrospective study. **HIV/AIDS - Res. Palliat. Care**, v. 9, p. 1–7, 2017.

BEAUPERE, C., GARCIA, M., LARGHERO, J., et al. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. **Aging Cell**, v. 14, p. 534–546, 2015.

BELLENZANI, R.; BLESSA, C.; PAIVA, V. Scripts em cena: HIV e mercado sexual no contexto turístico. **Psicol. estud.**, Maringá, v. 13, n. 4, p. 653-662, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-73722008000400003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-73722008000400003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 23 jan. 2020.

BINGENHEIMER J. Men's multiple sexual partnerships in 15 Sub-Saharan African countries: sociodemographic patterns and implications. *Stud Fam Plann* 41:1-17.

BLANCO, J. R., BARRIO, I., RAMALLE-GÓMARA, E. et al. Gender differences for frailty in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy and with an undetectable viral load. **PLoS One**, p. 1–13, 2019.

BOSE, S. Demographic and spatial disparity in HIV prevalence among incarcerated population in the US: a state-level analysis. **Int. J. STD AIDS**, v. 29, n. 3, p. 278-86, mar. 2017. Disponível em: [https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0956462417724586?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=stda](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0956462417724586?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=stda). Acesso em: 20 ago. 2018.

BRASIL. **Portaria nº 77, de 12 de janeiro de 2012**. Dispõe sobre a realização de testes rápidos, na atenção básica, para a detecção de HIV e sífilis, assim como testes rápidos para outros agravos, no âmbito da atenção pré-natal para gestantes e suas parcerias sexuais. 2012.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids**. Ano IV, n. 1, Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 100 p.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 72 p.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Histórias da luta contra a Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 287 p.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Nota informativa nº 047/2016**. Informa sobre a solicitação de exames de contagem de linfócitos CD4+/CD8+ e carga viral do HIV por enfermeiros. 2016.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Prevenção combinada do HIV: Bases conceituais**

para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 123 p.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Revisão da definição nacional de casos de aids em indivíduos com 13 anos ou mais, para fins de vigilância epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Abordagens espaciais na saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 136 p.

BUI, H. T. M.; GM, L. E.; MAI, A. Q. et al. Barriers to access and uptake of antiretroviral therapy among HIV-positive men who have sex with men in Hanoi, Vietnam: from HIV testing to treatment. **Cult Health Sex**, v. 19, n. 8, p. 859-872, 2017.

CARROLL, A., BREW, B. HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. **F1000 Res**, v. 6, p. 1–11, 2017.

CARVALHO, A. C. A.; MENDES, M. L. T.; SANTOS, V. S. et al. Association between human herpes virus seropositivity and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. **Ageing Res. Ver**, 2018.

CLIFFORD, D. B.; ANCES, B. M. HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND). **Lancet Infect. Dis**, v. 13, p. 976–986, 2013.

COCHRAN, W. G. The Combination of Estimates from Different Experiments. **Biometrics** 10, v. 101, 1954.

COHEN, J., TORRES, C., HIV-associated cellular senescence : a contributor to accelerated aging. **Ageing Res. Rev**, 2017.

COLLIN, F., DUVAL, X., LE, V. et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. **AIDS**, p. 1021–1026, 2009.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Decisão nº 244/2016**. Aprova o parecer de conselheiros nº 259/2016/COFEN e revoga expressamente parecer normativo nº 001/2013/COFEN. 2016.

COSTA, M. F. L.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 12, n. 4, p. 189-201, dez. 2003. Disponível em

<[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742003000400003&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742003000400003&lng=pt&nrm=iso)>. acesso em: 20 jan. 2020.

CUNHA, R.; MARUZA, M.; MONTARROYOS, U. R. et al. Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 17, n. 1, 2017.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>. Acesso em: 04 de novembro de 2019.

DEEKS, S.G. HIV infection, inflammation immunosenescence, and aging. **Annu. Rev. Med.**, v. 62, p. 141–55, 2011.

DESQUILBET, L., JACOBSON, L. P., FRIED, L. P. et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, v. 66 A, p. 1030–1038, 2011.

DING, Y., LIN, H., LIU, X. et al. Higher prevalence of frailty among a sample of HIV-infected middle-aged and older chinese adults is associated with neurocognitive impairment and depressive symptoms. **J. Infect. Dis.**, v. 215, p. 687–692, 2017.

DOURADO, I.; BASTOS, F. I. HIV/Aids como modelo de doença emergente. In: Naomar de Almeida Filho, Maurício Barreto. (Org.). **Epidemiologia e Saúde: Fundamentos, Métodos, Aplicações**. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, v. 1, p. 452-457.

DOURADO, I; MACCARTHY, S.; REDDY, M. et al. Revisitando o uso do preservativo no Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, v.18, supl.1, p. 63-88. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2015000500063&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000500063&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1415-790X. Acesso em: 23 ago. 2019.

EIRIN, A., LERMAN, A., LERMAN, L.O. Mitochondrial injury and dysfunction in hypertension-induced cardiac damage. **Eur. Heart J.**, p. 3258–3266, 2014.

ENGEL, T., RAFFENBERG, M., MARZOLINI, C. et al. HIV and aging – perhaps not as dramatic as we feared? **Gerontology**, 2018.

EPPS, P. VAN, KALAYJIAN, R.C. Human Immunodeficiency Virus and aging in the era of effective antiretroviral therapy. **Infect. Dis. Clin.** 2017.

ERLANDSON, K. M.; PEREZ, J.; ABDO, M. et al. Frailty, neurocognitive impairment, or both in predicting poor health outcomes among adults living with HIV. **Clin. Infect. Dis.**, v. 68, p. 131–138, 2019.

ERLANDSON, K. M.; WU, K.; KOLETAR, S. L. et al. Association between frailty and components of the frailty phenotype with modifiable risk factors and antiretroviral therapy. **J. Infect. Dis.**, v. 215, p. 933–937, 2017.

FIGUEIREDO, R.; MCBRITTON, M. Cultura de turismo e população litorânea: contatos afetivo-sexuais de verão. **Bol. Inst. Saúde**, n. 41, abr. 2007. Disponível em: <[http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1518-18122007000100013&lng=pt&nrm=iso](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-18122007000100013&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 23 jan. 2020.

FLYNN, A. G.; ANGUZU, G.; MUBIRU, F. et al. Socioeconomic position and ten-year survival and virologic outcomes in a Ugandan HIV cohort receiving antiretroviral therapy. **PLoS One**, v. 12, n. 12, 2017.

FRANZESE, O., LUISA, M., ENZO, B. et al. Beneficial and detrimental effects of antiretroviral therapy on HIV-associated immunosenescence. **Chemotherapy**, p. 64–75, 2018.

FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALSTON, J. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 56, p. 146-56, 2001.

FÜLÖP, T., LARBI, A., PAWELEC, G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. **Front. Immunol.**, v. 4, p. 1–10, 2013.

FONSECA, M. G. P.; SZWARCOWALD, C. L.; BASTOS, F. I. A sociodemographic analysis of the AIDS epidemic in Brazil, 1989-1997. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, n. 6, p. 678-85, dez. 2002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102002000700004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000700004&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 23 set. 2019.

GALVÃO, J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. **The Lancet**, v. 360, n. 9348, p. 1862–1865, 2002a. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)11775-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)11775-2/fulltext). Acesso em: 19 set. 2019.

GALVÃO, J. Brazilian policy for the distribution and production of antiretroviral drugs: a privilege or a right? **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 1, p. 213-219, fev. 2002b. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2002000100022&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2002000100022&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 19 set. 2019.

GARNELO, L.; LIMA, J. G.; ROCHA, E. S. C. et al. Acesso e cobertura da Atenção Primária à Saúde para populações rurais e urbanas na região norte do Brasil. **Saúde debate**, v. 42, n. 1, set. 2018.

GIANESIN, K., NOGUERA-JULIAN, A., ZANCHETTA, M. et al. Premature aging and immune senescence in HIV-infected children. **AIDS**, 2016.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; CASTILHO, E. A. de. A epidemia de Aids no Brasil e as desigualdades regionais e de oferta de serviço. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 12, p. 2355-67, dez. 2010. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2010001200014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010001200014&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 25 set. 2019.

GRINSZTEJN, B.; HOAGLAND, B.; MOREIRA R. et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. **The lancet HIV**, v. 5, n. 3, p. 136-45, 2018.

HARADA, M. J. C. S.; PEDREIRA, M. L. G.; VIANA D. L. A promoção à saúde: um pouco sobre o conceito. Em: **Promoção da saúde: fundamentos e práticas**. Ed. Yendis, 2013, p. 2-8.

HEMKENS, L. G.; BUCHER, H. C. Novel therapeutic concepts HIV infection and cardiovascular disease. **Eur. Heart J.**, p. 1373–1381, 2014.

HERNANDEZ-VALLEJO, S. J.; BEAUPERE, C.; LARGHERO, J. et al. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. **Aging Cell**, v. 12, p. 955–65, 2013.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat. Med.**, v. 21, p. 1539–58, 2013.

HOFER, C. B.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; FROTA, A. C. C. et al. HIV Vertical transmission in Rio de Janeiro, Brazil - does the distance matter? **AIDS Care**, v. 31, 3, 2019, p. 314-317.

HOLANDA, E. R.; GALVÃO, M. T. G.; PEDROSA, N. L. et al. Análise espacial da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana entre gestantes. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 23, n. 3, maio-jun. 2015, p. 441-9.

HORVATH, S.; LEVINE, A. J. HIV-1 infection accelerates age according to the epigenetic clock. **Epigenetic clock HIV**, v. 212, 2013.

IANAS, V., BERG, E., MOHLER, M. J. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. **Antiretrovir. Ther.**, v. 12, p. 62–66, 2012.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/inicial>. Acesso em: 04 de novembro de 2019.

ILHA, T. A. S. H.; COMIM, F. V.; COPES, R. M. et al. HIV and vertebral fractures: a systematic review and metanalysis. **Sci. Rep.** V. 8, p. 1–9, 2018.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros 2015. Available at: [http://ivs.ipea.gov.br/images/publicacoes/lvs/publicacao\\_atlas\\_ivs.pdf](http://ivs.ipea.gov.br/images/publicacoes/lvs/publicacao_atlas_ivs.pdf). Acesso em: 03 de janeiro de 2020.

IZZEDINE, H., HARRIS, M., PERAZELLA, M. A. The nephrotoxic effects of HAART. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 5, p. 563–573, 2009.

JIMÉNEZ, Z., SÁNCHEZ-CONDE, M., BRAÑAS, F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. **Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.**, v. 53, p. 105–110, 2018.

JOHNSON, C. C., KENNEDY, C., FONNER, V. et al. Examining the effects of HIV self-testing compared to standard HIV testing services: a systematic review and meta-analysis. **J. Int. AIDS Soc.**, v. 15; 20(1), p. 21594, 2017.

KALYESUBULA, R., PERAZELLA, M. A. Nephrotoxicity of HAART. **AIDS Res. Treat.** 2011.

KOIRALA, S.; DEUBA, K.; NAMPAN, O. et al. Facilitators and barriers for retention in HIV care between testing and treatment in Asia-A study in Bangladesh, Indonesia, Lao, Nepal, Pakistan, Philippines and Vietnam. **PLoS One**, v. 12, n. 5, 2017.

KOPSTEIN, M., MOHLMAN, D. J. HIV-1 encephalopathy and aids dementia complex. **Eur. PMC.**, 2019.

KORADA, S. K. C.; ZHAO, D. M. T.; TT, B. et al. Frailty and subclinical coronary atherosclerosis: the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). **Atherosclerosis**, v. 266, p. 240–247, 2017.

LEEANSYAH, E.; CAMERON, P.U.; SOLOMON, A. et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency Virus (HIV) Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. **J. Infect. Dis.**, p. 1157–1165, 2013.

LEPRI, A. C.; KATZENSTEIN, T. L.; ULLUM, H. et al. The relative prognostic value of plasma HIV RNA levels and CD4 lymphocyte counts in advanced HIV infection. **AIDS**, v. 12, p. 1639–1643, 1998.

LEVETT, T. J.; CRESSWELL, F. V.; MALIK, M. A. et al. Systematic review of prevalence and predictors of frailty in individuals with Human Immunodeficiency Virus. **JAGS**, p. 1006–1014, 2016.

LYLES, R. H.; MUN, A.; YAMASHITA, T. E. et al. Natural history of Human Immunodeficiency Virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. **J. Infect. Dis.**, v. 181, p. 872–880, 2000.

- MANDA, K. R.; BANERJEE, A.; BANKS, W.A. et al. Highly Active Antiretroviral Therapy Drug Combination Induces Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Immortalized Human Blood-Brain Barrier Endothelial Cells. **Free Radic Biol Med.**, v. 50, p. 801–810, 2011.
- MANGAL, T. D.; MEIRELES, M. V.; PASCOS, A. R. P et al. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006-2015. **BMC Infect Dis**, v. 19, n. 1, 2019, p. 206.
- MARGOLICK, J. B.; BREM, J. H.; NILLES, T. L. et al. Relationship Between T-Cell Responses to CMV , Markers of Inflammation , and Frailty in HIV-uninfected and HIV- infected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. **J. Infect. Dis.**, p. 1–10, 2018.
- MARGOLIS, A. M.; HEVERLING, H.; PHAM, P.A. A review of the toxicity of HIV medications. **J. Med. Toxicol.**, v. 10, p. 26–39, 2014.
- MEIR-SHAFRIR, K., POLLACK, S. Accelerated aging in HIV patients. **Clin. Gerontol.**, v. 3, p. 1–8, 2012.
- MELO, E. A.; MAKSUD, I.; AGOSTINI, R. HIV/Aids management at the primary care level in Brazil: a challenge for the Unified Health System? **J Panam Public Health**, v. 42, n. 23, 2018, p. 151-5.
- MOMENYAN, S.; KAVOUSI, A.; POOROLAJAL, J. et al. Spatial inequalities and predictors of HIV/AIDS mortality risk in Hamadan, Iran: a retrospective cohort study. **Epidemiol. Health**, v. 40, ago. 2018. Disponível em: <https://www.e-epih.org/journal/view.php?doi=10.4178/epih.e2018038>. Acesso em: 23 nov. 2018.
- MOREIRA, R. S. COVID-19: unidades de terapia intensiva, ventiladores mecânicos e perfis latentes de mortalidade associados à letalidade no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 5, p. 1-12, 2020.
- MOREIRA, R. S.; NICO, L. S.; TOMITA, N. E. A relação entre o espaço e a saúde bucal coletiva: por uma epidemiologia georreferenciada. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 12, n. 1, p. 275-284, mar. 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232007000100031&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000100031&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 14 jan. 2018.
- MORLEY, J. E.; VELLAS, B.; VAN KAN, G. A. et al. Frailty consensus: a call to action. **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, v. 14, p. 392–397, 2013.
- NG, T. P.; CAMOUS, X.; SHWE, M. et al. Markers of T-cell senescence and physical frailty : insights from Singapore longitudinal ageing studies. **Aging Mech. Dis.** 2015.
- NSAGHA, D. S.; POKAM, B. T.; CLEMENT, J. et al. HAART, DOTS and renal disease of patients co-infected with HIV/AIDS and TB in the south west region of cameroon. **BMC Public Health**, v. 15, p. 1–8, 2015.

OFOTOKUN, I.; WEITZMANN, M. N. HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture Ighovwerha. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.**, v. 1–12, 2010.

ONEN, N. F.; AGBEBI, A.; SHACHAM, E. et al. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. **J. Infect.**, p. 346–352, 2009.

ÖNEN, N. F.; OVERTON, E. T. A Review of Premature Frailty in HIV-Infected Persons; Another Manifestation of HIV-Related Accelerated Aging. **Curr. Aging Sci.**, p. 33–41, 2011.

ONWUJEKWE, O.; CHIKEZIE, I.; MBACHU, C. et al. Investigating client perception and attitude to decentralization of HIV/Aids treatment services to primary health centres in three Nigerian states. **Health Expect**, v. 19, n. 5, 2016, p. 1111-20.

OSKOUIE, F.; KASHEFI, F; RAFII, F. et al. Qualitative study of HIV related stigma and discrimination: What women say in Iran. **Electronic Physician**, v. 9, n. 7, p. 4718-24, jul. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586984/pdf/epj-09-4718.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

PAIVA, S. S.; PEDROSA, N. L.; GALVAO, M. T. G. Análise espacial da Aids e os determinantes sociais de saúde. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 22, 2019. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2019000100433&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000100433&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 23 jan. 2020.

PHILLIPS, A. N.; LUNDGREN, J. D. The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression. **Curr Opin HIV AIDS**, p. 43–49, 2006.

PIGGOTT, D. A.; ERLANDSON, K.M.; YARASHESKI, K. E. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. **Curr. HIV/AIDS Rep.**, 2016.

PIRRONE, V.; LIBON, D.J.; SELL, C. et al. Impact of age on markers of HIV-1 disease. **Future Virol.**, v. 8, p. 81–101, 2013.

POOROLAJAL, J.; MOLAEIPOOR, L.; MOHRAZ, M. et al. Predictors of progression to AIDS and mortality post-HIV infection: a long-term retrospective cohort study. **AIDS Care**. V. 27, n. 10, 2015, p. 1205-12.

PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS (UNAIDS). **Estatísticas**, 2019. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 10 jun. 2019.

QIAN, S.; GUO, W.; XING, J. et al. Diversity of HIV/AIDS epidemic in China: a result from hierarchical clustering analysis and spatial autocorrelation analysis. **AIDS**, v. 28,

n. 12, p. 1805-13, jul. 2014. Disponível em:

<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24906111>. Acesso em: 11 mar. 2017.

REES, H.C., MEISTER, E., MOHLER, M. J. et al. HIV-Related Frailty Is Not Characterized by Sarcopenia. **J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care**, p. 2–5, 2014.

RODGER, A. J.; CAMBIANO, V.; BRUUN, T. et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The lancet*, v. 393, n. 10189, p. 2428-2438, Jun, 2019.

RUEDA, S.; MITRA, S.; CHEN, S. et al. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/Aids: a series of meta-analyses. **BMJ open**, v. 6, 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947735/pdf/bmjopen-2016-011453.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

SANTOS, A. O.; PAIVA, V. Vulnerabilidade ao HIV: turismo e uso de álcool e outras drogas. **Rev. Saúde Pública**, v. 41, supl. 2, p. 80-86, dez. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102007000900013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000900013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 23 jan. 2020.

SAYLOR, D.; DICKENS, A. M.; SACKTOR, N. et al. HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects prospects for treatment. **Nat Rev Neurol.**, v. 12, p. 234–248, 2016.

SEMBA, R. D.; MARGOLICK, J. B.; LENG, S. et al. T cell subsets and mortality in older community-dwelling women. **Exp. Gerontol.**, v. 40, p. 81–87, 2005.

SHEEHAN, D. M.; TREPKA, M. J.; FENNIE, K. P. et al. Black–white latino racial disparities in HIV survival, Florida, 2000–2011. **Int J Environ Res Public Health**, v. 13, n. 1, 2015.

SILVEIRA, R. P.; PINHEIRO, R. Entendendo a necessidade de médicos no interior da Amazônia - Brasil. **Rev. bras. educ. med.**, v. 38, n. 4, 2014, p. 451-459.

Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-55022014000400006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022014000400006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 05 set. 2019.

SIMKHADA, P. P.; SHARMA, A.; VAN TEIJLINGEN, E. R. et al. Factors influencing sexual behaviour between tourists and tourism employees: a systematic review. *Nepal J Epidemiol.*, v. 6, n. 31, p. 530-8, 2016.

SMITH, R. L.; BOER, R. de; BRUL, S. et al. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? **Front. Genet.**, v. 3, p. 1–10, 2013.

SOUSA, A. I. A. de; PINTO JUNIOR, V. L. Spatial and temporal analysis of Aids cases in Brazil, 1996-2011: increased risk areas over time. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. 3, p. 467-476, set. 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222016000300467&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000300467&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 23 set. 2018.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, p. 2008–12, 2000.

TEERAANANCHAI, S.; KERR, S. J.; AMIN, J. et al. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV Med.**, p. 1–11., 2017.

TERZIAN, A. S.; HOLMAN, S.; NATHWANI, N. et al. Factors Associated with Preclinical Disability and Frailty among HIV-Infected and HIV-Uninfected. **J. Women's Heal.**, v. 18, 2009.

TRICKEY, A.; MAY, M. T.; VEHRESCHILD, J. J. et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. **Lancet HIV**, v. 4, n. 8. p. 349-56, 2017.

U.S.D. HEALTH. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, January 28. **HIV Clin. Trials**, 2000.

VIEIRA, A. C. S.; ROCHA, M. S. G.; HEAD, J. F. et al. A epidemia de HIV/Aids e a ação do Estado: diferenças entre Brasil, África do Sul e Moçambique. **Rev. katálysis**, v. 17, n. 2, p. 196-206, dez. 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-49802014000200196&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-49802014000200196&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 23 jul. 2019.

VLOT, M. C.; GRIJSEN, M. L.; PRINS, J. M. et al. Effect of antiretroviral therapy on bone turnover and bone mineral density in men with primary HIV-1 infection. **PLoS One**, v. 630, v. 1–11, 2018.

WABIRI, N.; SHISANA, O.; ZUMA, K. et al. Assessing the spatial nonstationarity in relationship between local patterns of HIV infections and the covariates in South Africa: a geographically weighted regression analysis. **Spat. Spatiotemporal Epidemiol.**, v. 16, p. 88-99, fev. 2016.

YAN, H.; YANG, H.; LI, J. et al. Emerging disparity in HIV/AIDS disease progression and mortality for men who have sex with men, Jiangsu Province, China. **AIDS Behav**, v. 18, n. 1, 2014, p. 5-10.

YANG, H.; NKEZE, J., ZHAO, R. Y. Effects of HIV-1 protease on cellular functions and their potential applications in antiretroviral therapy. **Cell Biosci.**, v. 2, p. 1–8, 2012.

YEOH, H. L.; CHENG, A.; PALMER, C. et al. Frailty in men living with HIV: A cross-sectional comparison of three frailty instruments. **Antivir. Ther.**, v. 23, p. 117–127, 2017.

YUAN, S.; SHI, Y.; GUO, K. et al. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) Induce Pathological Pain through Wnt5a-Mediated Neuroinflammation in Aging Mice. **J Neuroimmune Pharmacol.**, v. 13, p. 230–236, 2018.

ZAMBENEDETTI, G.; SILVA, R. A. N. Descentralização da atenção em HIV/Aids para a atenção básica: tensões e potencialidades. **Physis**, v. 26, n. 3: 785-806, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/physis/v26n3/0103-7331-physis-26-03-00785.pdf>. Acesso em: 25 set. 2019.

ZHANG, X.; TANG, W.; LI, Y. et al. The HIV/AIDS epidemic among young people in China between 2005 and 2012: results of a spatial temporal analysis. **HIV Med.**, vol. 18, n. 3, p. 141-150, mar. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12408>. Acesso em: 19 set. 2019.

ZHONG, D.; LU, X.; CONKLIN, B. S. et al. HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells. **Arter. Thromb Vasc Biol.**, v. 22, p. 1560–1566, 2002.

# APÊNDICE A – Publicação do 1º artigo em periódico indexado

**CSP** CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ARTIGO  
ARTICLE

## Forecasting the rate of cumulative cases of COVID-19 infection in Northeast Brazil: a Boltzmann function-based modeling study

Projeção da taxa de casos acumulados de COVID-19 no Nordeste brasileiro: um estudo de modelagem com base na função de Boltzmann

Previsión de la tasa de incidencia acumulada por infección de COVID-19 en la región nordeste de Brasil: un estudio de modelado basado en funciones de Boltzmann

Géssyca Cavalcante de Melo <sup>1,2</sup>  
Renato Américo de Araújo Neto <sup>3</sup>  
Karina Conceição Gomes Machado de Araújo <sup>2</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00105720

### Abstract

The COVID-19 death rate in Northeast Brazil is much higher when compared to the national average, demanding a study into the prognosis of the region for planning control measures and preventing the collapse of the health care system. We estimated the potential total cumulative cases of COVID-19 in the region for the next three months. Our study included all confirmed cases, from March 8 until April 28, 2020, collected from the official website that reports the situation of COVID-19 infections in Brazil. The Boltzmann function was applied to a data simulation for each set of data regarding different states. The model data were well fitted, with  $R^2$  values close to 0.999. Up to April 28, 20,665 cases were confirmed in the region. The state of Ceará has the highest rate of accumulated cases per 100,000 inhabitants (75.75), followed by Pernambuco. We estimated that the states of Ceará, Sergipe and Paraíba will experience a dramatic increase in the rate of cumulative cases until July 31. Maranhão, Pernambuco, Rio Grande do Norte and Piauí showed a more discreet increase in the model. For Bahia and Alagoas, a 4.7 and 6.6-fold increase in the rate was estimated, respectively. We estimate a substantial increase in the rate of cumulative cases per 100,000 inhabitants in the region within three months, especially for Ceará, Sergipe and Paraíba. The Boltzmann function proved to be a simple tool for epidemiological forecasting that can help planning the measures to contain COVID-19.

COVID-19; Epidemiology; Mathematical Models; Pandemic

### Correspondence

G. C. Melo  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas,  
Rua Dr. Jorge de Lima 113, Maceió, AL, 57010-300, Brasil.  
gessyca.melo@uncisal.edu.br

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas,  
Maceió, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil.

<sup>3</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau, Maceió, Brasil.

## APÊNDICE B – Publicação do 2º artigo em periódico indexado

**CSP** CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

REVISÃO  
REVIEW

### COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 em gestantes, parto prematuro, peso ao nascer e transmissão vertical: uma revisão sistemática e metanálise

Infección por COVID-19 en mujeres embarazadas, parto pretérmino, peso al nacer y transmisión vertical: una revisión sistemática y metaanálisis

Géssyca Cavalcante de Melo <sup>1,2</sup>  
Karina Conceição Gomes Machado de Araújo <sup>2</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00087320

#### Abstract

*In less than four months, the total of confirmed cases of COVID-19 was 1,684,833 worldwide. Outcomes among the public of pregnant women with COVID-19 are still unclear. We performed a systematic review and meta-analysis to analyze whether COVID-19 in pregnant women is related to premature birth and birth weight, and to summarize the diagnostic results of neonates born to mothers with COVID-19 for investigating the possibility of vertical transmission. Searches were performed in PubMed, Scopus, LILACS, Web of Science, Google Scholar, Preprints, bioRxiv, and medRxiv. We used the odds ratio (OR) and mean difference (MD) as measure of analysis. Summary estimates were calculated using random effects models. 38 studies were included; data from 279 women were analyzed; 60 patients were diagnosed with COVID-19. The meta-analysis showed no significant association between COVID-19 and preterm delivery (OR = 2.25; 95%CI: 0.96, 5.31; p = 0.06; I<sup>2</sup> = 0%). No significant relationship was found between birth weight and COVID-19 (MD = -124.16; 95%CI: -260.54, 12.22; p = 0.07; I<sup>2</sup> = 0%). Among 432 newborns, 10 were reported with positive results for early SARS-CoV-2. Due to the characteristics of the studies, the level of evidence of this meta-analysis was considered very low. COVID-19 in pregnant women may not be associated with the occurrence of preterm deliveries or the birth weight of the newborn children, however the evidence to date is very uncertain. A few reports suggest vertical transmission of SARS-CoV-2 to newborn is possible, but evidence is still uncertain.*

COVID-19; Pregnancy; Vertical Infectious Disease Transmission

#### Correspondence

G. C. Melo  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.  
Rua Dr. Jorge de Lima 113, Maceió, AL 57010-300, Brasil.  
gessyca.melo@uncisal.edu.br

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Brasil.  
<sup>2</sup> Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil.



This article is published in Open Access under the Creative Commons Attribution License, which allows use, distribution, and reproduction in any medium, without restrictions, as long as the original work is correctly cited.

**APÊNDICE C – Manuscrito (Scielo Preprints) e Carta de aceite do 3º artigo em periódico indexado**

---

**PREDICTION OF CUMULATIVE RATE OF COVID-19 DEATHS IN BRAZIL:  
A MODELING STUDY**

**PROJEÇÃO DA TAXA CUMULATIVA DE ÓBITOS POR COVID-19 NO BRASIL:  
UM ESTUDO DE MODELAGEM**

**Prediction of cumulative rate of COVID-19 deaths in Brazil**

**Projeção da taxa cumulativa de óbitos por COVID-19 no Brasil**

Géssyca Cavalcante de Melo<sup>a,b</sup> (ORCID: 0000-0002-6774-857X), Irena Penha Duprat<sup>a,c</sup>  
(ORCID: 0000-0001-8273-4822), Karina Conceição Gomes Machado de Araújo<sup>d</sup>  
(ORCID: 0000-0003-4433-5227), Frida Marina Fischer<sup>e</sup> (ORCID: 0000-0001-9403-  
6300), Renato Américo de Araújo Neto<sup>f</sup> (ORCID: 0000-0003-1337-7969)

<sup>a</sup> State University of Health Sciences, Alagoas, Brazil.

<sup>b</sup> Graduate Program of Health Sciences, Federal University of Sergipe, Brazil.

<sup>c</sup> Graduate program of Public Health, School of Public Health, University of São Paulo, Brazil.

<sup>d</sup> Department of Health Sciences, Federal University of Sergipe, Brazil.

<sup>e</sup> Department of Environmental Health, School of Public Health, University of São Paulo, Brazil.

<sup>f</sup> Mauricio de Nassau University Center, Alagoas, Brazil

REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA  
BRAZILIAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY

---

Ref. 8365-20

São Paulo, 22 de junho de 2020.

Ilma. Sr<sup>a</sup>.  
Géssyca Cavalcante de Melo  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas  
Universidade Federal de Sergipe

*Ref.: RBEPID-2020-0352*

Prezada colaboradora,

Visando atender as observações dos relatores, encaminhamos em anexo parecer do trabalho de sua autoria e colaboradora, intitulado **"PREDICTION OF CUMULATIVE RATE OF COVID-19 DEATHS IN BRAZIL: A MODELING STUDY"**.

Solicitamos o pronunciamento de V.S.a quanto ao atendimento das sugestões apresentadas.

Demandamos o envio da versão do artigo reformulado na versão limpa - em sua forma final.

Para facilitar e agilizar os procedimentos editoriais, solicitamos que se apresente em documento a parte a resposta do parecer, com o mapeamento das alterações efetuadas, justificando o atendimento ou não das sugestões apresentadas pelo corpo editorial. Salientamos que os autores devem responder todos os itens dos pareceres.

**Reiteramos que é imprescindível encaminhar a versão reformulada e o mapeamento das reformulações, evitando assim a devolução do material para adequação.**

O Conselho de Editores recomenda o prazo de 07 dias para a reapresentação do artigo.

Agradecendo a valiosa atenção e colaboração, despedimo-nos.

Atenciosamente,

Editoria Científica

## APÊNDICE D – Submissão do 4º artigo em periódico indexado



Géssyca Cavalcante de Melo <gessyca.melo@uncisal.edu.br>

---

### GH - Submission Acknowledgement

Francesca Savio <francesca.savio@pagepress.org>

7 de fevereiro de 2020 16:39

Para: "Géssyca Cavalcante de Melo, +5582996592740" <gessyca.melo@uncisal.edu.br>, Emília Carolle Azevedo de Oliveira <emiliacarolle@hotmail.com>, Iane Brito Leal <ianebli@hotmail.com>, Carolina Piedade Moraes de Freitas Soares Silva <carolmoraiss@hotmail.com>, Roberta Andrade Beltrão <beltrao.roberta@gmail.com>, Allan Dantas dos Santos <allanufs@hotmail.com>, Renata Karina Reis <rkreis@erp.usp.br>, Marco Antônio Prado Nunes <nunes.ma@outlook.com>

Hello,

Karina Conceicao Gomes Machado Araujo has submitted the manuscript, "SPATIAL AND TEMPORAL ANALYSIS OF HIV/AIDS IN AN AREA OF SOCIAL VULNERABILITY IN NORTHEAST BRAZIL" to Geospatial Health.

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Francesca Savio

---

Geospatial Health

## APÊNDICE E – Submissão do 5º artigo em periódico indexado



Géssyca Cavalcante de Melo <gessyca.melo@uncisal.edu.br>

---

**AIDS Care - Manuscript ID AC-2020-07-0829**

1 mensagem

---

AIDS Care - Psychology, Health & Medicine - Vulnerable Children and Youth Studies <onbehalf@manuscriptcentral.com>

15 de julho de 2020 17:04

Responder a: k.roberts@ucl.ac.uk  
Para: gessyca.melo@uncisal.edu.br

15-Jul-2020

Dear Prof. Melo,

Your manuscript entitled "Association between frailty phenotype, quantification of plasma HIV-1 RNA, CD4 cell count and HAART in HIV-positive subjects: a systematic review and meta-analysis of observational studies" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in AIDS Care.

Your manuscript ID is AC-2020-07-0829.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/ac-phm-vcy> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/ac-phm-vcy>.

Thank you for submitting your manuscript to AIDS Care.

Yours Sincerely,  
AIDS Care Editorial Office

## ANEXO A – Carta de anuência da gerência de Vigilância em Saúde da SESAU



ESTADO DE ALAGOAS  
SECRETARIA DA SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
Av. da Paz, 1068 – Jaraguá – Maceió – AL – CEP: 57022-050  
Fone: (82) 3315-1109/1110 - CNPJ.: 12.200.259/0001-65

### CARTA DE ANUÊNCIA

Considerando a importância de se pesquisar a respeito da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS) em Alagoas, a fim de elaborar um diagnóstico da situação e oportunizar um desenvolvimento no combate a este sério agravo da saúde pública, a Superintendência de Vigilância em Saúde/SESAU concorda que a pesquisa "**Análise espacial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em Alagoas**" de **Géssyca Cavalcante de Melo**, Professora e Coordenadora do Curso de Enfermagem da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas, seja desenvolvida nas Áreas e Setores afins da Secretaria de Estado da Saúde de Alagoas.

Considerando o disposto na Constituição Federal Brasileira assegurando a todos o acesso à informação e resguardado o sigilo da fonte, quando necessário ao exercício profissional (Art. 5º, inciso XIV e XXIII, dentre outros), solicita-se a colaboração dos Gestores e Servidores, coatores para o desenvolvimento científico; desde que apresente, junto a esta, **Autorização do Conselho de Ética**.

Salientando que após a conclusão da "Pesquisa" a Pesquisadora deverá **enviar cópia do consolidado dos dados desta à Gerência Executiva de Valorização de Pessoas e à Superintendência de Vigilância em Saúde/SESAU**, para subsidiar novos estudos e/ou fundamentar ações de saúde desta Secretaria.

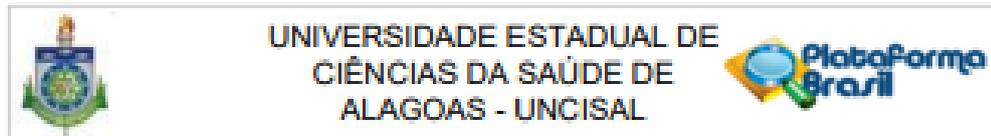
Maceió, 16 de agosto de 2017.

CRISTINA MARIA VIEIRA DA ROCHA  
Superintendente de Vigilância em Saúde

Cristina Maria Vieira da Rocha  
Superintendente de Vigilância e Saúde



## ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise espacial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em Alagoas

**Pesquisador:** Géssyca Cavalcante de Melo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 95210518.8.0000.5011

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE ALAGOAS -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.850.441

**Apresentação do Projeto:**

NÃO APRECIADO

**Objetivo da Pesquisa:**

NÃO APRECIADO

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

NÃO APRECIADO

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

NÃO APRECIADO

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

NÃO APRECIADO

**Recomendações:**

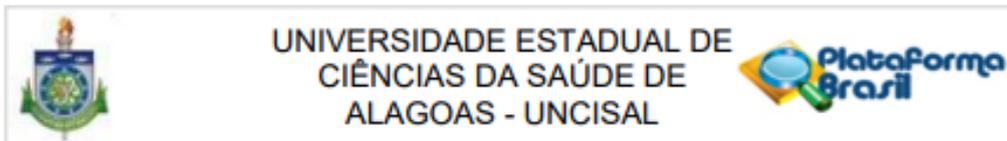
NÃO APRECIADO

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

COMO SE TRATA DE COLETA EM BANCO DE DADOS SECUNDÁRIO NÃO É NECESSÁRIO A APRECIÇÃO DO CEP

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Rua Jorge de Lima, 113  
**Bairro:** PRADO **CEP:** 57.010-300  
**UF:** AL **Município:** MACEIO  
**Telefone:** (82)3315-6787 **Fax:** (82)3315-6787 **E-mail:** comitedetic@uncisal@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.850.441

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1163993.pdf	01/08/2018 22:43:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.pdf	01/08/2018 22:41:32	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP.doc	01/08/2018 22:39:02	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Outros	CHECKLIST_3.jpg	01/08/2018 22:37:34	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Outros	CHECKLIST_2.jpg	01/08/2018 22:37:06	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Outros	CHECKLIST_1.jpg	01/08/2018 22:36:26	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_PESQUISA.pdf	01/08/2018 22:34:29	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.docx	01/08/2018 22:30:41	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_RESPONSABILIDADE.jpg	16/07/2018 16:48:20	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ISENCAO_CONFLITO.jpg	16/07/2018 16:46:34	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito
Outros	ANUENCIA_SESAU.jpg	16/07/2018 16:44:02	Géssyca Cavalcante de Melo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Retirado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MACEIO, 28 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**MARIA DO CARMO BORGES TEIXEIRA**  
(Coordenador)