



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

SUSANA LÍLIAN WIECHMANN

**FRAGILIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM 50
ANOS OU MAIS**

Londrina
2023

SUSANA LÍLIAN WIECHMANN

**FRAGILIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM 50
ANOS OU MAIS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ap. Sarria Cabrera

Londrina
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

W642f Wiechmann, Susana Lílian.
Fragilidade em pessoas vivendo com HIV com 50 anos ou mais / Susana Lílian Wiechmann. – Londrina, 2023.
145 f. : il.

Orientador: Marcos Aparecido Sarria Cabrera.

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2023.

Inclui bibliografia.

1. HIV – Tese. 2. Aids – Tese. 3. Envelhecimento – Tese. 4. Fragilidade – Tese.

I. Cabrera, Marcos Aparecido Sarria. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

III. Título.

CDU 614

SUSANA LÍLIAN WIECHMANN

FRAGILIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM 50 ANOS OU MAIS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

TITULARES

Orientador: Prof. Dr. Marcos Aparecido
Sarria Cabrera
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Arthur Eumann Mesas
Universidad de Castilla-La Mancha - UCLM

Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Gilselena Kerbauy Lopes
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Zuleica Naomi Tano
Universidade Estadual de Londrina - UEL

BANCA EXAMINADORA

SUPLENTE

Profa. Dra. Regina Melchior
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Assist. Social Dra. Argéria
Serraglio Narciso
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 04 de julho de 2023.

Agradecimentos

Ao Senhor Deus, por Sua direção e cuidado e por ter provido todas as condições que me permitiram chegar até aqui.

Aos meus amados pais, que sempre me incentivaram e são os primeiros e principais mercedores de todos os méritos de minha jornada.

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Marcos Ap. Sarria Cabrera, por ter aceitado o convite para participar deste desafio e por toda a ajuda durante esta caminhada.

Ao Prof. Dr. Arthur Eumann Mesas, por sua relevante e continuada contribuição nesta pesquisa, mesmo tendo um oceano como divisor.

Às minhas amigas Mônica, Neusa e Silvana, por seu constante apoio.

Aos colegas de doutorado, pelo companheirismo e aprendizado.

Aos estimados colegas da Disciplina de Infectologia da UEL, pela convivência e contribuição cotidiana.

Aos ex-residentes da Infectologia da UEL, Alexandre, Raphael e Manuel, que me ajudaram em diferentes fases da elaboração deste estudo.

Às equipes de saúde do Ambulatório de Especialidades da UEL e do Centro de Referência em DST/Aids do município de Londrina/PR, por toda a ajuda prestada.

A todas as pessoas vivendo com HIV que participaram do estudo, sem as quais a pesquisa não teria sido possível e para quem dedico os frutos deste trabalho.

“Estávamos todos nos preparando para morrer. Ninguém considerava o envelhecimento.” Tez Anderson, hoje com 63 anos, diagnosticado com HIV em 1983, aos 26.

RESUMO

WIECHMANN, Susana Lílian. **Fragilidade em pessoas vivendo com HIV com 50 anos ou mais.** 2023. 145 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, 2023.

Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) estão envelhecendo e sua expectativa de vida tem se aproximado daquela observada na população geral. Entretanto, PVHIV costumam ser mais precocemente acometidas por condições relacionadas à idade do que as não infectadas pelo HIV. A fragilidade, síndrome geriátrica caracterizada por um estado de vulnerabilidade a eventos estressores e associada a desfechos adversos como quedas, internações e óbito, pode ser mais prevalente e precoce nas PVHIV do que na população geral. A maioria dos estudos sobre fragilidade e HIV é proveniente de países desenvolvidos. No entanto, o aprofundamento sobre esse tema é igualmente necessário nos países em desenvolvimento, para auxiliar na elaboração de estratégias para o manejo dessa importante condição pelos serviços públicos de saúde. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi analisar a prevalência e os fatores associados à fragilidade em PVHIV com 50 anos ou mais atendidos nos serviços públicos de atenção especializada em HIV/Aids do Município de Londrina-PR. Trata-se de um estudo transversal, realizado por meio de entrevista pessoal e de avaliação clínica e do prontuário de 670 PVHIV em uso de terapia antirretroviral (TARV). A coleta de dados ocorreu entre novembro de 2019 e março de 2020 e setembro de 2020 e novembro de 2021. A variável dependente correspondeu à fragilidade, avaliada por meio do fenótipo de fragilidade de Fried. As variáveis independentes incluíram: características sociodemográficas, hábitos de vida, variáveis clínicas e as relacionadas ao HIV e à TARV. Estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a população, segundo o fenótipo de fragilidade, em robusta, pré-frágil e frágil. Variáveis independentes que se mostraram significativamente associadas com a presença de pré-fragilidade e fragilidade na análise bivariada foram incluídas em modelos de regressão logística multinomial. Do total de indivíduos avaliados, 91 (13,6%) foram considerados frágeis, 340 (50,7%) pré-frágeis e 239 (35,7%) robustos. A prevalência de fragilidade e pré-fragilidade foi maior nas mulheres (16,2% e 56,2%, respectivamente) do que nos homens (11,5% e 46,4%, respectivamente). Multimorbidade, depressão, queixas cognitivas subjetivas e pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) associaram-se ($p \leq 0,05$) à fragilidade em ambos os gêneros. Enquanto tabagismo (OR=3,66; IC95%: 1,58-8,48) e histórico de baixa adesão à TARV (OR=3,10; IC95%: 1,33-7,23) estiveram associados à fragilidade em homens, depressão (OR=3,39; IC95%: 1,36-8,44) e ausência de dentição funcional (OR=3,77; IC95%: 1,36-10,43) associaram-se à fragilidade em mulheres. Baixa atividade física foi o critério mais prevalente (50,9%), seguido de exaustão (28,1%), fraqueza (24,0%), perda de peso não intencional (6,6%) e lentidão de marcha (6,3%). Exaustão, lentidão de marcha e baixa atividade física foram mais prevalentes entre as mulheres ($p \leq 0,05$). Fraqueza, lentidão de marcha e baixa atividade física foram mais prevalentes nos indivíduos com ≥ 60 anos ($p \leq 0,05$). Todos os critérios, exceto a perda de peso, foram mais prevalentes entre indivíduos com menor escolaridade e todos eles foram mais prevalentes nos indivíduos de nível socioeconômico mais baixo ($p \leq 0,05$). Este estudo acrescenta queixas cognitivas autorreferidas como um potencial preditor de fragilidade em ambos os gêneros, além de apoiar o conhecido efeito deletério da multimorbidade na fragilidade em PVHIV. Sugere, ainda, que outros possíveis preditores, como

depressão, estado de saúde bucal e adesão à TARV, podem ser específicos de gênero. Baixa atividade física foi o componente mais prevalente nas PVHIV pré-frágeis ou frágeis. Medidas direcionadas a esse critério podem resultar em melhora da fragilidade dessa população. A prevalência e a distribuição dos componentes do fenótipo da fragilidade podem variar entre homens e mulheres vivendo com HIV e tais diferenças devem ser consideradas na abordagem dessa população.

Palavras-chave: HIV; Aids; Envelhecimento; Fragilidade.

ABSTRACT

WIECHMANN, Susana Lílian. **Frailty in people living with HIV ages 50 and over.** 2023. 145 f. Thesis (Doctorate in Colletive Health) – State University of Londrina, 2023.

People living with HIV (PLHIV) are aging, and their life expectancy has approached that observed in the general population. However, PLHIV tend to be affected earlier by age-related conditions than HIV-uninfected people. Frailty, a geriatric syndrome characterized by a state of vulnerability to stressful events and associated with adverse outcomes such as falls, hospitalizations and death, may be more prevalent and appears earlier in PLHIV than in the general population. Most studies on frailty and HIV come from developed countries. However, deepening this topic is equally necessary in developing countries, to assist in the elaboration of strategies for the management of this important condition by the public health services. In this sense, the objective of this study was to analyze the prevalence and factors associated with frailty in PLHIV aged 50 years or more assisted in public services of specialized care in HIV/AIDS in the city of Londrina-PR. This is a cross-sectional study, carried out through personal interviews and clinical assessment and medical records of 670 PLHIV using antiretroviral therapy (ART). Data collection took place between November 2019 and March 2020 and September 2020 and November 2021. The dependent variable corresponded to frailty, assessed using Fried frailty phenotype. Independent variables were included: sociodemographic characteristics, lifestyle, clinical variables and those related to HIV and ART. Descriptive statistics were used to characterize the population, according to the frailty phenotype, into robust, prefrail and frail. Independent variables that were significantly associated with the presence of prefrailty and frailty in the bivariate analysis were included in multinomial logistic regression models. Of the evaluated individuals, 91 (13.6%) were considered frail, 340 (50.7%) prefrail and 239 (35.7%) robust. The prevalence of frailty and prefrailty was higher in women (16.2% and 56.2%, respectively) than in men (11.5% and 46.4%, respectively). Multimorbidity, depression, subjective cognitive complaints and Mini Mental State Exam (MMSE) scores were associated ($p \leq 0.05$) with frailty in both genders. However, while smoking (OR=3.66; 95%CI: 1.58; 8.48) and history of poor adherence to ART (OR=3.10; 95%CI: 1.33; 7.23) were associated with frailty in men, depression (OR=3.39; 95%CI: 1.36; 8.44) and lack of functional dentition (OR=3.77; 95%CI: 1.36; 10.43) were associated with frailty in women. Low physical activity was the most prevalent criterion (50.9%), followed by exhaustion (28.1%), weakness (24.0%), unintentional weight loss (6.6%) and slow gait (6.3%). Exhaustion, slow gait and low physical activity were more prevalent among women ($p \leq 0.05$). Weakness, slow gait and low physical activity were more prevalent in individuals aged ≥ 60 years ($p \leq 0.05$). All criteria, except weight loss, were more prevalent among individuals with lower education and all of them were more prevalent in individuals with lower socioeconomic status ($p \leq 0.05$). This study adds self-reported cognitive complaints as a potential predictor of frailty in both gender, in addition to supporting the known deleterious effect of multimorbidity on frailty in PLHIV. In addition, it suggests that other possible predictors, such as depression, oral health status and adherence to ART, may be gender-specific. Low physical activity was the most prevalent component in prefrail or frail PLHIV. Measures aimed at this criterion may result in an improvement in the fragility of this population. The prevalence and distribution of frailty

phenotype components may vary between men and women living with HIV, and such differences should be considered when approaching this population.

Keywords: HIV; Aids; Aging; Frailty.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TESE

- Figura 1** – Prevalência global de PVHIV com 50 anos ou mais 26
- Figura 2** – Fluxograma de identificação dos indivíduos participantes do estudo e de coleta de dados 56

ARTIGO 2

- Figura 1. Figure 1.** Prevalence of each frailty phenotype criterion 103
- Figura 2. Figure 2.** Prevalence of each frailty phenotype criterion by sociodemographic variables 104
- Figura 3. Figure 3.** Prevalence of each frailty phenotype criteria according to gender 105
- Figura 4. Figure 4.** Prevalence of each frailty phenotype criteria according to age group 106

LISTA DE TABELAS

TESE

Tabela 1 – Fatores associados à fragilidade entre PVHIV	44
Tabela 2 – Pontos de corte para força de preensão palmar.....	59
Tabela 3 – Pontos de corte para velocidade de marcha	60

ARTIGO 1

Tabela 1 – Sociodemographic, lifestyle and health characteristics of male participants living with HIV according to frailty phenotype.....	84
Tabela 2 – Sociodemographic, lifestyle and health characteristics of female participants living with HIV according to frailty phenotype.....	85
Tabela 3 – Characteristics of HIV infection and treatment of male participants living with HIV according to frailty phenotype.....	86
Tabela 4 – Characteristics of HIV infection and treatment of female participants living with HIV according to frailty phenotype.....	87
Tabela 5 – Multinomial logistic regression models on the characteristics associated with prefrailty or frailty by gender	88

ARTIGO 2

Tabela 1 – Characteristics of the study population according to the frailty phenotype criteria	107
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEHU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário
AGA	Avaliação Geriátrica Ampla
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CR	Centro de Referência
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
EUA	Estados Unidos da América
GRID	Doença da Imunodeficiência Relacionada aos Gays
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IL - 6	Interleucina - 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LT	Linfócitos T

MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
SAE	Serviço de Assistência Especializada
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
TARV	Terapia Antirretroviral
TNF – α	Fator de Necrose Tumoral – alfa
UDM	Unidade Dispensadora de Medicamentos
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	HIV/AIDS: BREVE HISTÓRICO DA EPIDEMIA	19
2.1.1	Os Primeiros Anos	19
2.1.2	O Sucesso da Terapia Antirretroviral Combinada.....	20
2.2	MUDANÇAS NO PERFIL DEMOGRÁFICO DA EPIDEMIA	25
2.3	HIV E ENVELHECIMENTO	28
2.4	HIV E CONDIÇÕES NÃO RELACIONADAS À AIDS	31
2.5	FRAGILIDADE	34
2.5.1	Definição de Fragilidade.....	35
2.5.2	Rastreio da Fragilidade	36
2.5.3	Prevalência e Fatores Associados à Fragilidade na População Geral.....	38
2.5.4	Fragilidade em PVHIV.....	39
2.5.4.1	Prevalência e fatores associados à fragilidade em PVHIV	40
2.5.4.2	Rastreio da fragilidade em PVHIV	45
2.5.4.3	Manejo da fragilidade em PVHIV	45
3	JUSTIFICATIVA	50
4	OBJETIVOS	52
4.1	OBJETIVO GERAL	52
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
5	METODOLOGIA	53
5.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	53
5.2	LOCAL DE ESTUDO	53
5.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	54
5.3.1	Critérios de Inclusão	54
5.3.2	Critérios de Exclusão	55
5.3.3	Identificação da População de Estudo	55

5.4	COLETA DE DADOS	57
5.5	VARIÁVEIS DE ESTUDO	58
5.5.1	Variável Dependente	58
5.5.2	Variáveis Independentes	60
5.6	ANÁLISE DOS DADOS	66
5.7	ASPECTOS ÉTICOS	67
6	RESULTADOS	68
6.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO	68
6.2	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	68
6.3	ARTIGO 1	69
6.4	ARTIGO 2	89
7	CONCLUSÕES	108
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	110
	REFERÊNCIAS	112
	APÊNDICES.....	127
	APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados	128
	APÊNDICE B – Formulário para avaliação do fenótipo de fragilidade	137
	APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	139
	ANEXOS.....	140
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	141
	ANEXO B – Comunicação de submissão do Artigo 1	145
	ANEXO C – Comunicação de submissão do Artigo 2	146

1 INTRODUÇÃO

Desde a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada, há mais de 25 anos, importantes mudanças no perfil demográfico global da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm sido observadas. Graças, principalmente, ao sucesso da TARV em prolongar a vida das pessoas, tem havido um aumento progressivo no número de idosos vivendo com HIV (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013; AUTENRIETH et al., 2018).

No cenário atual, tornou-se comum encontrar, entre as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) que frequentam os serviços de atendimento ambulatorial especializado, indivíduos com 60, 70, ou mesmo com mais de 80 anos de idade. Em geral, os profissionais que prestam assistência a esse grupo de pessoas são os mesmos que assistem as PVHIV mais jovens, mas existem serviços que dispõem de agendas e equipes multidisciplinares específicas para o atendimento de PVHIV idosas. Essa abordagem diferenciada parece mesmo ser mais apropriada, uma vez que agora, muito mais do que simplesmente manter a infecção retroviral controlada, faz-se necessário o adequado manejo das possíveis condições relacionadas ao envelhecimento nessa população (DAVIS et al., 2021).

Características peculiares do envelhecer com HIV tornaram essa interação um dos focos de maior atenção na atualidade. Como na população geral, a busca por um envelhecimento saudável também deve fazer parte da rotina de PVHIV. No entanto, comparadas às pessoas sem a infecção viral, PVHIV, mesmo aquelas em uso adequado da TARV, são precocemente mais vulneráveis às doenças crônicas não transmissíveis e a eventos relacionados à idade, como as síndromes geriátricas (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013; GUARALDI et al., 2011).

Entre as síndromes geriátricas, tem sido dado um maior destaque à fragilidade (INCEER et al., 2022), condição caracterizada por um aumento da vulnerabilidade a agentes estressores, resultante do declínio de múltiplos sistemas fisiológicos relacionado ao envelhecimento (FRIED et al., 2001).

A importância de se estudar a fragilidade está na sua relação com eventos adversos à saúde (FRIED et al., 2001). Um recente estudo com a população geral mostrou que a fragilidade foi mais importante do que a idade ou a presença de

comorbidades para prever o desfecho para o óbito de indivíduos internados por covid-19 (HEWITT et al., 2020). Entre PVHIV, a fragilidade também tem se revelado como um forte preditor de resultados clínicos adversos e aumento de mortalidade (KELLY et al., 2019; LIU et al., 2022; ZHOU et al., 2022).

Apesar do crescente número de publicações sobre fragilidade em PVHIV nos últimos anos (INCEER et al., 2022), ainda há dificuldade para se estabelecer uma prevalência geral nessa população (JONES; LEVETT; BARBER, 2021). Em uma recente revisão sistemática de Yamada et al. (2022) sobre fragilidade em PVHIV com 50 anos ou mais, os autores encontraram uma ampla variação nas taxas de prevalência de fragilidade, com a menor taxa sendo verificada em um estudo realizado no México (2,9%) e a maior em um estudo nos Estados Unidos (28,6%). Possíveis explicações para essa variação são atribuídas à grande diversidade da população pesquisada quanto a, por exemplo, faixa etária e gênero e às diferenças metodológicas desses estudos (JONES; LEVETT; BARBER, 2022; YAMADA et al., 2022).

A despeito de sua importância no contexto da infecção pelo HIV, o rastreamento da fragilidade entre PVHIV ainda não faz parte da rotina de atendimento de grande parte dos serviços especializados. No entanto, o diagnóstico precoce da fragilidade constitui a primeira medida para o adequado manejo dessa condição.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIV/AIDS: BREVE HISTÓRICO DA EPIDEMIA

2.1.1 Os Primeiros Anos

Há pouco mais de 40 anos uma nova epidemia surgia no mundo (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2021; BEYRER, 2021). O ano era 1981 e o que havia começado com o relato de alguns poucos casos nos Estados Unidos da América (EUA) rapidamente assumiu a dimensão de uma pandemia. As primeiras descrições diziam tratar-se de uma nova doença, que levava à deficiência imunológica e que afetava homens jovens, previamente saudáveis, que se relacionavam com outros homens (FEE; KRIEGER, 1993; BEYRER, 2021; DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2021).

A denominação inicialmente atribuída, de *gay-related immunodeficiency disease* (GRID) ou doença da imunodeficiência relacionada aos gays ou “praga gay”, refletia o pensamento da época de que a condição estava associada, exclusivamente, a comportamentos de vida dessa população, ignorando que já havia relatos de casos entre mulheres e usuários de drogas injetáveis, principalmente heroína (FEE; KRIEGER, 1993).

No entanto, em pouco tempo a doença foi também relatada em hemofílicos e imigrantes haitianos. Esses indivíduos passaram a ser classificados como pertencentes a um grupo de risco denominado de 4-H (homossexuais, haitianos, hemofílicos e usuários de heroína). Tal classificação, equivocada do ponto de vista epidemiológico, passou a ser questionada, pois parecia cada vez mais claro não se tratar de uma condição exclusiva desse grupo de indivíduos. O comportamento da nova doença sugeria a presença de um agente infeccioso, cuja transmissão deveria ocorrer por contato sexual e sanguíneo, o que levava ao entendimento de que, possivelmente, a doença não ficaria restrita a essa população (FEE; KRIEGER, 1993).

A denominação de *Acquired Immunological Deficiency Syndrome* (AIDS), ou síndrome da imunodeficiência adquirida, passou a ser utilizada a partir de 1982

(CURRAN; JAFFE, 2011). O agente etiológico, um retrovírus da família Retroviridae, foi isolado em 1983 (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2021) e, posteriormente, denominado de vírus da imunodeficiência humana (HIV). Entretanto, um primeiro teste para detecção do HIV no sangue somente foi aprovado em 1985, dois anos após o isolamento do vírus e quatro anos após o início da epidemia (ALEXANDER, 2016). O medo de sofrer preconceito resultou em baixos níveis de testagem entre indivíduos rotulados como pertencentes aos grupos de risco e contribuiu para a disseminação dos casos de aids, que, nessa época, eram relatados no mundo todo (CHESNEY; SMITH, 1999; DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2021).

Os primeiros 15 anos da história da epidemia foram marcados por muito sofrimento de pacientes, familiares e amigos. Não havia perspectiva de cura e a morte por doenças oportunistas, que surgiam em decorrência da deficiência do sistema imune, principalmente por depleção dos linfócitos T CD4+ (LT CD4+), era uma questão de tempo. A sobrevivência após o diagnóstico de aids era estimada em 11 meses em 1984 e em 46 meses em 1995 (LEE et al., 2001).

O primeiro medicamento específico, o antirretroviral zidovudina (AZT), um inibidor da transcriptase reversa, foi aprovado em 1987 e utilizado, inicialmente, como monoterapia. Posteriormente, outros antirretrovirais de mesma classe, como a zalcitabina e a didanosina, foram incorporados ao arsenal de tratamento. Todavia, mesmo que combinados em terapia dupla, esses medicamentos pouco impactavam sobre a expectativa de vida dos doentes (VELLA et al., 2012). Desse modo, nessa primeira fase da epidemia, o manejo clínico tinha, como prioridade, o tratamento e a prevenção das doenças oportunistas e cuidados paliativos para os indivíduos que estavam em fase terminal da doença (KRENTZ; GILL, 2018; BLOCH et al., 2020).

2.1.2 O Sucesso da Terapia Antirretroviral Combinada

Poucos indivíduos diagnosticados com aids antes de 1996 conseguiram sobreviver e ter a chance de experimentar a nova terapia, que viria a mudar o cenário, até então, totalmente desfavorável (KRENTZ; GILL, 2018). No final de 1995 e início de 1996 novos antirretrovirais, mais potentes e de nova classe, os inibidores de protease (indinavir, ritonavir e saquinavir), passaram a ser utilizados em esquemas combinados com os inibidores da transcriptase reversa.

Em pouco tempo a nova abordagem, conhecida como *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), ou terapia antirretroviral altamente eficaz ou simplesmente terapia antirretroviral combinada, traria excelentes resultados (PALELLA et al., 1998; VELLA et al., 2012). Pela primeira vez, as taxas de doenças oportunistas e de mortalidade por aids começaram a apresentar quedas significativas (PALELLA et al., 1998).

No Brasil, um estudo de coorte realizado em São Paulo com 6.594 PVHIV avaliou a sobrevida dessa população em três períodos distintos: de 1988 até 1993, de 1994 até 1996 e de 1997 até 2003. O tempo mediano de sobrevida foi de 13,4 meses para os indivíduos que entraram no primeiro período do estudo, de 22,3 meses para aqueles que entraram na pesquisa no segundo período e de 108 meses ou mais em 72% dos que entraram no período de 1997 a 2003 (TANCREDI; WALDMAN, 2014).

A melhora da condição clínica dos pacientes em uso da nova terapia era espetacular, nunca vista até então. Indivíduos que conseguiram resistir até a chegada da nova terapia e estavam à beira da morte foram “ressuscitados” pelo tratamento, algo que ficou conhecido na época como “Efeito Lázaro” ou “Síndrome de Lázaro”, em alusão ao personagem bíblico (SCOTT; CONSTANTINE, 1999; BEYRER, 2021).

Os serviços de saúde passaram a criar protocolos para o início da terapia antirretroviral (TARV) baseados na situação imunológica ou clínica do indivíduo. Teriam indicação de iniciar a TARV indivíduos com contagem de LT CD4+ < 200 células/ μ L ou com alguma doença definidora de aids (SELLERS; WOHL, 2014). Em um tempo em que a disponibilidade de antirretrovirais era mais restrita aos EUA e países da Europa Ocidental, o Brasil se destacou no cenário internacional, ainda em 1996, por ser pioneiro na distribuição gratuita e universal da TARV, ou seja, distribuição para todos os indivíduos com indicação de seu uso (GALVÃO, 2002).

Enquanto o tratamento com antirretrovirais estava bem definido para os doentes de aids, não havia consenso sobre estender o tratamento também para indivíduos infectados, porém assintomáticos. Segundo Ho (1995), um dos principais pesquisadores da época, o uso da TARV deveria ser generalizado para todas as

pessoas com HIV, algo que ficou conhecido como *Time to Hit HIV, Early and Hard* (Hora de atingir o HIV cedo e com força). Contudo, as controvérsias eram muitas e o tratamento antirretroviral para indivíduos assintomáticos foi postergado por anos.

Os primeiros esquemas antirretrovirais eram caracterizados por grande número de comprimidos, dosagens inconvenientes, requisitos alimentares rigorosos, toxicidades e inúmeras interações medicamentosas (TSENG; SEET; PHILLIPS, 2015). Além disso, entre os pacientes com boa adesão, os efeitos adversos do tratamento a longo prazo, como distribuição anormal da gordura corporal (lipodistrofia), alteração no metabolismo do açúcar (tolerância diminuída à glicose e resistência à insulina) e de lipídeos (dislipidemia) tornavam-se cada vez mais prevalentes e impactavam negativamente na qualidade de vida dessa população (MONTESSORI et al., 2004).

Nos primeiros anos da década de 2000, surgiram algumas estratégias com o intuito de minimizar os efeitos adversos da TARV, como a que propunha a interrupção estruturada da terapia (PAI et al. 2006). Nessa estratégia, pacientes em uso prolongado da TARV, com bom controle virológico (carga viral indetectável) e contagem de linfócitos T (LT) CD4+ $\geq 350/\mu\text{L}$ faziam interrupção temporária do tratamento, retomando-o quando a contagem de células chegasse a $250/\mu\text{L}$. Apesar de alguns resultados iniciais promissores, a prática foi desaconselhada após a publicação dos dados do estudo *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART) (STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY STUDY GROUP et al., 2006). Esse estudo revelou que a estratégia, além de não demonstrar redução na taxa de efeitos adversos, acarretava maior risco de desenvolvimento de infecções oportunistas e de morte entre pacientes que faziam uso intermitente da terapia, quando comparados com aqueles que mantinham o seu uso contínuo.

Os resultados do estudo SMART serviram de base para mudanças nos protocolos de tratamento de diversos países, inclusive do Brasil. Anteriormente indicada para indivíduos com LT CD4+ < 200 células/ μL , a orientação agora era recomendar a TARV com valores mais altos de LT CD4+ (< 350 células/ μL) e independentemente da presença de doença oportunista (VELLA et al. 2012; EHOLIÉ et al., 2016).

Posteriormente, os primeiros resultados do estudo *Strategic Timing of Anti-Retroviral Treatment* (START), iniciado em 2009 (INSIGHT START STUDY GROUP et al., 2015), demonstraram benefícios de se iniciar o tratamento com contagens ainda mais altas de LT CD4+ (> 500 células/ μ L). Baseados nesse novo estudo, muitos países modificaram novamente seus protocolos e passaram a indicar a TARV a todos os indivíduos infectados pelo HIV, independentemente de seu estado imunológico (EHOLIÉ et al., 2016). No Brasil, essa iniciativa de “testar e tratar” foi adotada no protocolo de tratamento divulgado em 2013 (PEREIRA et al., 2019). E, do ponto de vista global, desde 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o início imediato da TARV a todo indivíduo recém-diagnosticado com infecção pelo HIV (BIGNA; PLOTTEL; KOULLA-SHIRO, 2016).

A despeito de todos os avanços alcançados no seu tratamento e prevenção, a infecção pelo HIV permanece como um importante problema de saúde pública mundial, com quase 40 milhões de PVHIV ao final de 2021 e cerca de 40,1 milhões de mortes desde o início da epidemia. Na África subsaariana, um em cada 25 adultos tem o vírus, representando mais de dois terços do total de PVHIV no mundo (UNAIDS, 2022).

Para o enfrentamento da infecção pelo HIV é fundamental garantir amplo acesso à testagem sorológica e à TARV, bem como combater o estigma e a discriminação em relação às PVHIV, que persistem mesmo após 40 anos do início da epidemia (BABEL et al., 2021; CHIMOYI et al., 2021; DENARDO et al., 2022).

Com o objetivo de erradicar a aids como uma pandemia até 2030, em 2014 o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estipulou algumas metas, que deveriam ser atingidas ao final de 2020. A estratégia da UNAIDS, pactuada em 2015 com vários países, inclusive o Brasil, e denominada de 90-90-90, compreendia diagnosticar 90% dos indivíduos infectados pelo HIV, tratar 90% daqueles com situação sorológica conhecida e atingir carga viral indetectável em 90% das pessoas em tratamento (LEVI et al., 2016).

Embora importantes avanços tenham sido alcançados com a adoção dessa política global de enfrentamento ao HIV/Aids, esse progresso se deu de maneira desigual entre os países e entre diferentes grupos populacionais, de modo

que o impacto na redução de novas infecções por HIV ficou aquém do projetado pelos primeiros estudos (FRESCURA et al., 2022). Os dados da UNAIDS demonstraram que, ao final de 2020, do total de PVHIV, 84% conheciam sua condição sorológica, 87% tinham acesso ao tratamento e 90% destas estavam em supressão virológica. Poucos países conseguiram atingir a totalidade das metas propostas, enquanto que, globalmente, mais de um quarto das PVHIV permaneciam sem tratamento e cerca de um terço não apresentava supressão virológica, condições mais evidentes em subpopulações como crianças, jovens e homens (UNAIDS, 2021). Diante desse panorama, em dezembro de 2020, a UNAIDS lançou um novo conjunto de metas que devem ser atingidas até 2025, denominadas agora de 95-95-95, com o objetivo de reduzir as desigualdades na cobertura e resultados do tratamento e acelerar a redução da incidência da infecção pelo HIV em todas as subpopulações, faixas etárias e configurações geográficas (FRESCURA et al., 2022).

O documento Estratégia Global para a Aids (2021 – 2026) destaca o papel dessas desigualdades entre países e comunidades como o grande obstáculo para que a aids possa ser vencida como uma ameaça global à saúde pública (UNAIDS, 2021). No geral, os países que até agora alcançaram os melhores resultados no enfrentamento à doença são aqueles cujos sistemas de saúde são organizados e inclusivos e que, efetivamente, estão conseguindo cumprir todas as etapas da cascata de cuidados contínuos do HIV, que compreende o diagnóstico da infecção viral, a vinculação a um serviço de saúde, a retenção nesse serviço, o início da TARV e a supressão virológica (UNAIDS, 2021).

Esse cenário de desigualdades parece ter sido agravado pelas recentes crises mundiais proporcionadas pela pandemia de covid-19 e pela guerra da Ucrânia. É o que aborda o relatório da UNAIDS denominado *In Danger* (UNAIDS, 2022). O documento indica que, em decorrência de queda no financiamento para ações de prevenção e tratamento por parte de vários governos, os progressos no enfrentamento do HIV alcançados até agora estão sendo afetados em todo o mundo (UNAIDS, 2022).

Entretanto, a epidemia de HIV dava sinais de recrudescimento em algumas partes do mundo, mesmo antes do impacto global dessas duas graves

crises. Um alarmante aumento na incidência de casos de infecção pelo HIV já havia sido detectado em alguns países da Europa, na América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil (GOVENDER et al., 2021).

Nessa perspectiva, novos casos de infecção pelo HIV irão se somar aos milhões de PVHIV no mundo que estão envelhecendo e gerando novas demandas por serviços e cuidados mais abrangentes, impactando negativamente no tão almejado controle do HIV como problema de saúde pública global.

2.2 MUDANÇAS NO PERFIL DEMOGRÁFICO DA EPIDEMIA

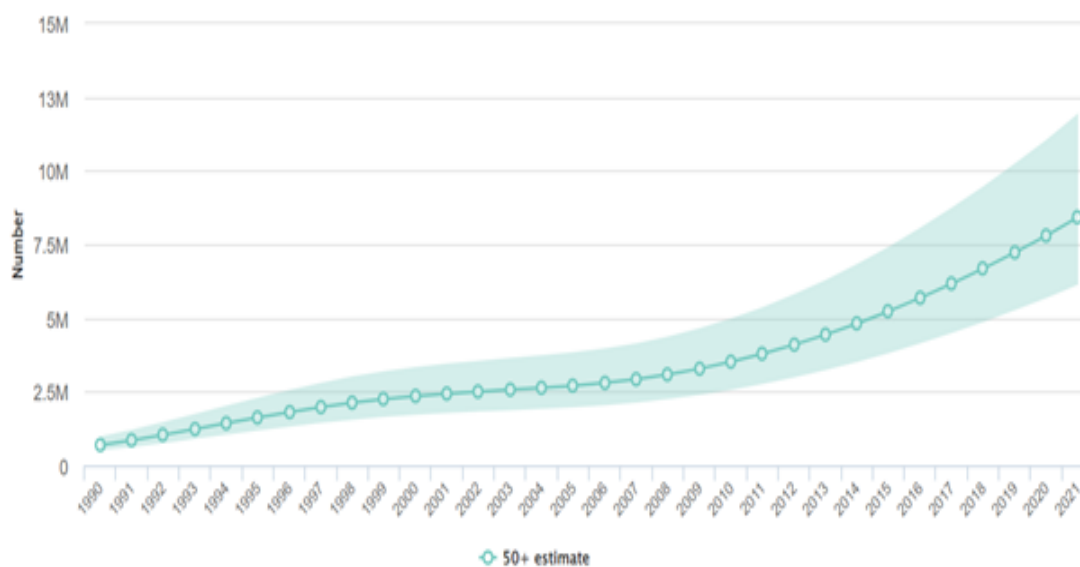
A busca pela cura da infecção pelo HIV, que teve início nos primeiros anos da epidemia, continua até hoje. As pesquisas em andamento, algumas “in vivo” e outras apenas “in vitro”, baseiam-se principalmente em estratégias para conseguir eliminar o HIV de seus reservatórios, onde a TARV não tem alcance (MAINA et al., 2021). Uma dessas estratégias, o transplante de células-tronco hematopoiéticas, tem merecido destaque na literatura, por ter promovido a cura do primeiro paciente com aids em 2009, sendo que outros casos de cura por esse método foram recentemente relatados. No entanto, as dificuldades e os riscos associados ao procedimento impedem o seu uso ampliado. Desse modo, na perspectiva atual, a cura para milhões de PVHIV, se possível, ainda parece um tanto distante (GUPTA; SAXENA, 2021; DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2021). Enquanto isso, a TARV segue sua trajetória de sucesso, transformando a infecção pelo HIV em uma condição crônica para grande parte das PVHIV com acesso ao tratamento (DEEKS et al., 2013). Para PVHIV em uso regular do tratamento antirretroviral, a expectativa de vida vem aumentando consideravelmente nos últimos anos e, se ainda não é igual, aproxima-se da observada para a população geral (MARCUS et al., 2020).

O crescimento no número de PVHIV idosos ocorre em ritmo acelerado, principalmente na Europa Ocidental e Central e na América do Norte (TAVOSCHI et al., 2017; AUTENRIETH et al., 2018). De acordo com dados de uma coorte holandesa, a proporção de PVHIV com ≥ 50 anos, que em 2010 era estimada em 28%, poderá chegar a 73% em 2030 (SMIT et al., 2015). Segundo o mesmo estudo, essas estimativas poderão ser alcançadas também por outras nações europeias com boa cobertura assistencial às PVHIV (SMIT et al., 2015). Nos EUA, 50% das

PVHIV têm hoje ≥ 50 anos, prevalência que deve aumentar em 2030, quando se estima que 70% das PVHIV atingirão essa faixa etária (WING, 2016).

Apesar de ainda ser mais evidente em países de maior renda, o crescimento dessa população está ocorrendo em nível global. Segundo dados da UNAIDS (Figura 1), ao final do ano de 2021 havia cerca de 38,4 milhões de PVHIV em todo o mundo (UNAIDS, 2022) e, desse total, 8,4 milhões tinham 50 anos ou mais.

Figura 1 – Prevalência global de PVHIV com 50 anos ou mais



UNAIDS epidemiological estimates 2022

Fonte: UNAIDS (2022).

Trata-se de uma população heterogênea, parte formada por um contingente de pessoas que adquiriram o vírus quando mais jovens e envelheceram graças ao uso da terapia antirretroviral, e outra parte, com números mais expressivos em países da Europa Ocidental, Canadá e EUA, composta por novas infecções em indivíduos mais velhos (TAVOSCHI et al., 2017; AUTENRIETH et al., 2018; HADDAD et al., 2019; JUSTICE et al., 2022).

No Brasil, os novos casos de infecção pelo HIV e de aids se concentram nas faixas etárias de 15 a 39 anos e de 25 a 39 anos, respectivamente (BRASIL, 2022). No entanto, o Ministério da Saúde (MS) destaca o aumento no número de

novas infecções entre mulheres com 50 anos ou mais, que passou de 12,2% em 2011 para 17,9% em 2021. Entre os homens esse percentual se manteve próximo a 10% no mesmo período. No geral, do total de 852.000 pessoas que estão atualmente vinculadas a serviços de referência em HIV/aids no país, 256.000 (30%) se encontram na faixa etária de ≥ 50 anos (BRASIL, 2022).

Cabe destacar que, no contexto da infecção pelo HIV, a idade cronológica utilizada para se conceituar um indivíduo como idoso difere daquela usada para a população geral. Por convenção, idosos são definidos como os indivíduos com idade superior a 60 ou 65 anos (SCHERBOV; SANDERSON, 2020). Entretanto, PVHIV são consideradas idosas com ≥ 50 anos, ou seja, 10 a 15 anos mais cedo do que a população geral (SÁNCHEZ-CONDE et al., 2019).

A faixa etária de ≥ 50 anos foi adotada logo nos primeiros anos da epidemia da aids em artigos e boletins epidemiológicos (SHIP; WOLFF; SELIK, 1991; CDC, 1998) e ainda hoje é utilizada pela maioria das publicações especializadas da área quando se quer fazer referência a um indivíduo idoso com HIV (JUSTICE et al., 2022). Esse limite de idade, embora questionado devido ao seu caráter um tanto arbitrário ou por ser considerado como um valor muito baixo, parece ser justificado por aspectos clínico-epidemiológicos particulares da infecção pelo HIV (BLANCO et al., 2012; SÁNCHEZ-CONDE et al., 2019).

Entre indivíduos diagnosticados com HIV, aqueles com ≥ 50 anos têm maior prevalência de diagnóstico tardio. Considera-se como diagnóstico tardio quando o indivíduo apresenta LT CD4+ < 350 células/ μ L ou alguma doença definidora de aids por ocasião do seu diagnóstico sorológico (JUSTICE et al., 2022). A maior prevalência de diagnóstico tardio entre PVHIV idosas parece ser multifatorial. Idosos em geral tendem a subestimar o risco da infecção pelo HIV e profissionais de saúde muitas vezes não consideram essa população como de risco ou atribuem os sintomas apresentados pelos pacientes a doenças relacionadas à idade (JUSTICE et al., 2022). Além disso, apesar de aderirem melhor ao tratamento, PVHIV com ≥ 50 anos apresentam pior resposta imunológica à TARV e menor taxa de sobrevivência quando comparadas às PVHIV mais jovens (CDC, 1998; BLANCO et al., 2012; SÁNCHEZ-CONDE et al., 2019).

Outra justificativa para se manter esse ponto de corte de 50 anos ou mais está relacionada a estudos clínicos que comparam PVHIV com a população geral. As PVHIV parecem biologicamente mais velhas do que pessoas da população geral de mesma idade cronológica (CESARI et al., 2017) e são mais vulneráveis ao desenvolvimento de condições de saúde muitas vezes mais associadas ao envelhecimento (NEGREDO et al., 2017; JESPERSEN et al., 2021).

Essas condições, denominadas de não relacionadas à aids, são eventos clínicos ou comorbidades que não preenchem os critérios para doenças definidoras de aids estabelecidos pelo *Centers for Disease Control* (CDC) em 1993 (HSU; SERETI; ANANWORANICH, 2013). O conceito abrange múltiplas condições, que envolvem diferentes sistemas orgânicos, como o cardiovascular, o hepático, o renal, o endocrinológico, o neurológico e o ósseo, além do desenvolvimento de neoplasias não definidoras de aids e do aparecimento de síndromes geriátricas (HSU; SERETI; ANANWORANICH, 2013).

A presença dessas condições interfere negativamente no manejo clínico da infecção pelo HIV e na qualidade de vida de PVHIV, bem como aumenta a demanda por serviços hospitalares e os custos relacionados à assistência dessa população (LERNER; EISINGER; FAUCI, 2020).

2.3 HIV E ENVELHECIMENTO

A influência do HIV no processo de envelhecimento e consequente aparecimento de condições clínicas relacionadas à idade é um tema ainda bastante controverso (WING, 2016; SABIN; REISS, 2017). Pathai et al. (2014) analisaram o assunto a partir de dois modelos: o modelo do envelhecimento acelerado e o modelo do envelhecimento acentuado. No primeiro, os eventos clínicos ocorreriam mais cedo do que na população geral, por mecanismos comuns ao processo de envelhecimento, mas acelerados pela presença do vírus. No segundo, os eventos ocorreriam na idade esperada para aparecerem, mas com maior frequência do que na população geral. Nesse segundo modelo, o HIV agiria como um fator de risco coadjuvante de outros fatores relacionados ao aparecimento de doenças crônicas na população idosa, como doenças cardiovasculares, doença hepática, distúrbio cognitivo e doença óssea (PATHAI et al., 2014).

Existe, também, a possibilidade de um terceiro modelo, que seria a combinação dos dois tipos previamente descritos. Por exemplo, neoplasias, doença renal e fragilidade seriam condições que surgiriam mais precocemente e com maior prevalência em PVHIV do que na população geral, em decorrência de o HIV agir tanto acelerando quanto acentuando o processo de envelhecimento (PATHAI et al., 2014; VAN EPPS; KALAYJIAN, 2017).

O envelhecimento humano é um processo complexo, caracterizado por progressiva deterioração biológica atribuída à falha em mecanismos genéticos de reparo e manutenção, com consequentes disfunções em diferentes sistemas. A disfunção de alguns sistemas contribui para a vulnerabilidade de outros. O envelhecimento do sistema imune, conhecido como imunossenescência, parece desempenhar um papel central nesse processo (DEEKS, 2011).

A imunossenescência é caracterizada por involução do timo, desequilíbrio de células T virgens de memória, baixa relação de LT CD4+/CD8+, redução do repertório dos receptores de células T, senescência de células T e aumento dos níveis de marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa e de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (DEEKS, 2011). Todos esses achados também são observados em PVHIV e fazem parte da imunopatogênese da infecção pelo HIV.

Esse estado inflamatório sistêmico crônico gerado pela imunossenescência é o principal fator de risco para o aumento da morbidade e mortalidade, tanto entre idosos da população geral quanto entre PVHIV (DEEKS, 2011; SOKOYA et al., 2017).

A TARV, ao promover a restauração do sistema imune, ainda que parcial, funcionará como um fator protetor, retardando o processo de imunossenescência entre PVHIV (DEEKS, 2011; SOKOYA et al., 2017).

O tratamento com antirretrovirais promove rápida redução da carga viral e progressiva restauração imune (SABIN; REISS, 2017). A maioria dos indivíduos atingirá carga viral indetectável dentro de poucas semanas após o início da TARV (HOENIGL et al., 2016) e terá elevação gradual de LT CD4+ no sangue periférico. A contagem de LT CD4+ aumentará cerca de 50 células/ μ L nos primeiros três meses

de uso da TARV e, depois, 50 a 100 células/ μ L/ano (DEEKS; PHILLIPS, 2009).

Em adultos não infectados pelo HIV a contagem de LT CD4+ varia entre 500 e 1.500 células/ μ L e a relação LT CD4+/CD8+ é ≥ 1 . Desse modo, PVHIV que conseguem atingir o valor mínimo de LT CD4+ de 500 células/ μ L e têm a relação LT CD4+/CD8+ normalizada são consideradas como tendo uma boa resposta imunológica ao tratamento antirretroviral. Algumas pessoas, entretanto, nunca conseguirão alcançar esses valores, mesmo após anos de efetivo uso da TARV, principalmente aquelas que iniciarem o tratamento tardiamente (LU et al., 2015; BRUNO et al., 2017).

A baixa resposta imune, a despeito do bom controle viral, está relacionada ao aparecimento de eventos não relacionados à aids e à menor expectativa de vida (HSU; SERETI; ANANWORANICH, 2013; BLOCH et al., 2020; MARCUS et al., 2020).

Contudo, haverá uma parcela considerável de PVHIV para as quais o “bônus” do envelhecer não virá sem um “ônus”, mesmo entre aquelas que alcançarem boa resposta imune após o tratamento ou que iniciarem a TARV com contagens mais altas de LT CD4+ (GUARALDI et al., 2011; GREENE et al., 2015; LERNER; EISINGER; FAUCI, 2019; MARCUS et al., 2020).

Essa condição foi observada em um recente estudo de coorte com adultos americanos com ≥ 21 anos, avaliados no período de 2000 a 2016 (MARCUS et al., 2020). O estudo mostrou que o tempo livre de comorbidades foi de 11,3 anos para PVHIV e de 26,6 anos para adultos não infectados pelo vírus, uma diferença de 15,3 anos (IC95%, 13,9-16,6 anos). Essa diferença persistiu ao longo do tempo, mas foi reduzida para 9,5 anos (IC95%, 7,7-11,2 anos) entre PVHIV que iniciaram a TARV com uma contagem de LT CD4+ $\geq 500/\mu$ L. O estudo também demonstrou que, no período de 2000 a 2003, a expectativa de vida aos 21 anos de idade era de mais 37,6 anos para PVHIV e de mais 59,7 anos para adultos não infectados (diferença de 22,1 anos; IC95%, 20,2-24,0 anos), aumentando para mais 56,0 anos e 65,1 anos, respectivamente, entre os anos de 2014 e 2016 (diferença de 9,1 anos; IC95%, 7,9-10,2 anos). Ainda, de 2011 a 2016, PVHIV que iniciaram a TARV com uma contagem de LT CD4+ $\geq 500/\mu$ L tiveram uma expectativa de vida aos 21 anos

de idade de mais 57,4 anos, em comparação com mais 64,2 anos nos adultos não infectados (diferença de 6,8 anos; IC95%, 5,0-8,5 anos) (MARCUS et al, 2020).

Segundo os autores, os achados desse estudo sugerem que iniciar a terapia antirretroviral com contagens mais altas de LT CD4+ está associado com uma expectativa de vida mais longa e com mais anos livres de comorbidades. Contudo, o estudo também demonstrou que, a despeito de todo o ganho obtido nos últimos anos em expectativa e qualidade de vida, ainda persistem relevantes diferenças entre PVHIV e a população geral (MARCUS et. al, 2020).

2.4 HIV E CONDIÇÕES NÃO RELACIONADAS À AIDS

A resposta inflamatória desencadeada pelo vírus é reduzida, mas não eliminada com a TARV. A inflamação crônica residual leva à contínua ativação do sistema imune e aumenta a vulnerabilidade a várias condições não relacionadas à aids em PVHIV (BLOCH et al., 2020).

Os fatores mais comumente relacionados à ativação imune crônica entre PVHIV incluem a translocação de produtos bacterianos da luz intestinal para a corrente sanguínea, por lesão da parede do trato gastrointestinal desencadeada precocemente pelo vírus e não totalmente restabelecida com o uso da TARV, a presença de vírus viáveis não atingidos pela TARV localizados em reservatórios virais, como tecido linfático, sistema nervoso central e trato gastrointestinal e a presença de coinfeções virais, como hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e citomegalovirose (BLOCH et al., 2020).

Tabagismo, consumo excessivo de álcool e uso de drogas ilícitas, que são mais prevalentes entre PVHIV (DEREN et. al, 2019), e o efeito tóxico direto e cumulativo da TARV, principalmente em indivíduos expostos aos primeiros esquemas antirretrovirais, também contribuem para a maior prevalência de comorbidades em indivíduos com HIV, quando comparados à população geral (DEEKS; PHILLIPS, 2009; BLOCH et al., 2020).

Siddiqi et al. (2023) destacam as mudanças ocorridas nos EUA nos padrões de hospitalizações de PVHIV e de comorbidades associadas, nos anos de 2003 a 2015. Os autores observaram que, apesar da queda no número geral de

internações hospitalares em todas as faixas etárias, proporcionalmente, houve aumento das internações entre PVHIV mais idosas e por condições não relacionadas à aids, como doenças cardiovasculares, doença renal e doença pulmonar.

O estudo de Smit et al. (2015), que avaliou os dados de uma coorte holandesa que podem ser extrapolados para outros países da União Europeia, dá uma dimensão do tamanho da mudança. Segundo estimativas desse estudo, até 2030 84% das PVHIV terão pelo menos uma comorbidade e 28% terão três ou mais. Isso representa um salto, comparado aos dados de 2010, quando apenas 28% apresentavam alguma comorbidade associada.

Em um recente estudo francês (POURCHER et al., 2020) os autores avaliaram 1.091 PVHIV e 2.181 indivíduos sem a infecção retroviral e compararam os dois grupos quanto à carga de comorbidades e aos custos a elas relacionados. Eles observaram que abuso de álcool, doença renal crônica, doença cardiovascular, dislipidemia, hepatite B e hepatite C foram significativamente mais prevalentes entre PVHIV do que na população controle. O estudo mostrou, também, que as hospitalizações aumentaram significativamente em PVHIV em comparação com o grupo controle e que o custo total médio foi 6 vezes maior para PVHIV em comparação aos controles e 4 vezes maior após a exclusão do gasto com os antirretrovirais. Entre PVHIV os custos mais altos foram significativamente associados ao envelhecimento, à doença cardiovascular crônica, à hepatite C, ao carcinoma metastático e à doença hepática moderada ou grave.

Na América Latina a prevalência anual de doenças crônicas não transmissíveis em PVHIV aumentou de 32% para 68% e a multimorbidade, de 30% para 40%, entre 2000 e 2015 (BELAUNZARÁN-ZAMUDIO et al., 2020). Multimorbidade costuma ser conceituada como a presença de duas ou mais doenças crônicas concomitantes (DE FRANCESCO; SABIN; REISS, 2020).

No Brasil, uma pesquisa com mais de 6.000 adultos que iniciaram a TARV entre 2003 e 2014 observou aumento constante da prevalência de multimorbidade durante o período de estudo (CASTILHO et al., 2019). Idade avançada, gênero feminino e baixo nadir de LT CD4+ foram fatores

independentemente associados ao aumento do risco de multimorbidade entre PVHIV no estudo brasileiro (CASTILHO et al., 2019).

A prevalência aumentada de doenças crônicas entre PVHIV também alterou o perfil global de mortalidade dessa população. Embora as mortes por aids e doenças oportunistas ainda sejam um problema e estejam associadas, principalmente, ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV (CROXFORD et al., 2017; ANG et al., 2021), observa-se, proporcionalmente, um crescimento no número de óbitos por doenças não relacionadas à aids entre aquelas PVHIV em uso efetivo da TARV (FARAHANI et al., 2017; FONTELA et al.; 2020).

Em países desenvolvidos, as comorbidades representam 53% de todas as causas de morte entre PVHIV. Nos países em desenvolvimento e na África subsaariana, em particular, as mortes por condições não relacionadas à aids correspondem a 34% e 18,5%, respectivamente. Entre essas condições, as doenças cardiovasculares, as neoplasias não definidoras de aids e as doenças hepáticas são as principais causas de morte não relacionadas à aids entre PVHIV que fazem uso da TARV (FARAHANI et al., 2017).

No Brasil, um estudo que avaliou a mortalidade de PVHIV entre 2000 e 2018 mostrou uma redução de 6,3% nos óbitos por doenças definidoras de aids e um aumento de 11% nas mortes por doenças não relacionadas à aids (CUNHA; CRUZ, 2022).

Essa carga elevada de doenças não relacionadas à aids está também associada ao aumento no número de medicamentos que são necessários para o controle dessas condições. Na Holanda, por exemplo, estima-se que, em 2030, 54% das PVHIV farão uso de algum medicamento além da TARV e 20% farão uso de três ou mais medicamentos (SMIT et al., 2015). WARE et al. (2018), em um estudo multicêntrico, observaram que entre PVHIV com ≥ 50 anos a polifarmácia aumentou de 38,4% em 2004 para 46,8% em 2016.

No Brasil, um estudo conduzido por Brites et al. (2019), em três centros de referência, avaliou os prontuários médicos de 451 PVHIV com > 50 anos. O tempo médio de acompanhamento nos serviços foi de 12,7 anos. Os autores observaram que entre o primeiro atendimento médico e a última visita do indivíduo

ao ambulatório especializado houve um aumento na prevalência de diabetes (14,9%), dislipidemia (26,7%), osteoporose (6,7%), acidente vascular encefálico (4,4%) e malignidades (3,1%) e, também, um aumento significativo no uso de medicamentos concomitantes para o tratamento de comorbidades, especialmente anti-hipertensivos e medicamentos para dislipidemia e diabetes. Para esses autores, o envelhecimento de PVHIV no Brasil é caracterizado por uma incidência crescente de doenças crônicas não transmissíveis e de polifarmácia (BRITES et al., 2019).

Polifarmácia é uma síndrome geriátrica, comumente definida como o uso concomitante e rotineiro de cinco ou mais medicamentos. No contexto da infecção pelo HIV, a polifarmácia é definida como o uso de cinco ou mais medicamentos além da TARV (WARE et al., 2018; BACK; MARZOLINI, 2020).

A polifarmácia pode aumentar o risco de reações adversas e interações de medicamentos e está associada a vários desfechos ruins, incluindo redução da efetividade do tratamento medicamentoso das enfermidades, declínio físico, déficit cognitivo, quedas, fragilidade, hospitalização e morte (BACK; MARZOLINI, 2020; EDELMAN; RENTSCH; JUSTICE, 2020).

Além da polifarmácia, outras síndromes geriátricas como quedas, incontinência urinária, déficit cognitivo, distúrbios do sono, comprometimento da mobilidade, limitação funcional e fragilidade são comuns entre PVHIV (GREENE et al., 2015; CESARI et al., 2017).

No estudo de Greene et al. (2015) mais da metade das PVHIV com ≥ 50 anos tinham duas ou mais síndromes geriátricas. Dentre as síndromes geriátricas mais frequentes nas PVHIV, a fragilidade pode ser a de mais difícil definição, avaliação e tratamento (FALUTZ, 2020).

2.5 FRAGILIDADE

Nos últimos 15 anos tem crescido significativamente o número de publicações sobre fragilidade e esses estudos não estão limitados ao campo da geriatria e gerontologia, mas avançam para o domínio de outras especialidades (CESARI; CALVANI; MARZETTI, 2017).

Considerada uma das síndromes geriátricas de maior destaque na atualidade, a fragilidade assumiu essa importância devido às consequências que podem dela resultar para a saúde do indivíduo e para os sistemas de saúde (HOOGENDIJK et al., 2019; KWAK; THOMPSON, 2021).

A fragilidade está associada com quedas, hospitalizações, admissões em serviços de longa permanência, aumento da mortalidade (FRIED et al., 2001), superlotação de serviços de emergência e aumento dos custos hospitalares (HOOGENDIJK et al., 2019; KWAK; THOMPSON, 2021).

2.5.1 Definição de Fragilidade

As discussões sobre uma melhor definição para fragilidade se prolongam por anos, sem que ainda se tenha chegado a um consenso na literatura (DREY et al., 2011; CESARI et al., 2017). Fragilidade já foi considerada sinônimo de velhice, de multimorbidade e de incapacidade. Posteriormente, passou a ser vista como uma entidade clínica distinta de outras condições crônicas. Hoje, o modelo conceitual mais utilizado na literatura é o que define fragilidade como uma síndrome clínica caracterizada por um estado de vulnerabilidade aumentada a estressores, que resulta da diminuição da reserva homeostática e da desregulação de múltiplos sistemas fisiológicos (FRIED et al., 2001).

A fragilidade é caracterizada por um ciclo vicioso de declínio de energia e reservas, calcado na tríade sarcopenia, desregulação neuroendócrina e disfunção imunológica, que, em associação com outros fatores, como a presença de comorbidades, conduz à fragilização do indivíduo (CLEGG; YOUNG, 2011).

A inflamação relacionada ao envelhecimento (*inflammaging*) parece ter um papel central nessa desregulação, contribuindo direta e indiretamente para o desenvolvimento de fragilidade, por meio de outros sistemas fisiológicos intermediários, como o musculoesquelético, o endocrinológico e o hematológico (CHEN; MAO; LENG, 2014).

2.5.2 Rastreio da Fragilidade

Há na literatura uma variedade de instrumentos para pesquisa de fragilidade, sendo que nenhum é considerado padrão ouro (BOUILLON et al., 2013; BUTA et al., 2016). No estudo de Bouillon et al. (2013) os autores identificaram 27 ferramentas diferentes e, em um estudo publicado três anos após, esse número havia aumentado para 67 (BUTA et al., 2016). Bouillon et al. (2013) observam que as dificuldades para padronização de uma ferramenta estão relacionadas ao pouco tempo do reconhecimento da fragilidade como entidade clínica e à falta de um consenso sobre a sua definição.

Dois instrumentos se destacam pela frequência com que são mencionados na literatura (BOUILLON et al., 2013; CESARI et al. 2014; BUTA et al., 2016; HOOGENDIJK et al., 2019): o fenótipo de fragilidade (FRIED et al., 2001) e o índice de fragilidade (ROCKWOOD; MITNITSKI, 2007).

Apesar de serem frequentemente utilizados como alternativos ou substitutos, Cesari et al. (2014) observam que esses dois instrumentos são muito diferentes e não deveriam ser considerados alternativos, mas complementares.

O primeiro instrumento, o fenótipo de fragilidade, é baseado em um conjunto pré-definido de cinco critérios: perda de peso involuntária, exaustão, lentidão de marcha, baixa força de preensão palmar e baixo nível de atividade física. Os indivíduos são avaliados quanto à ausência (pontuação 0) ou presença (pontuação 1) de cada um desses critérios. Ao final da avaliação atribui-se uma pontuação que varia de 0 a 5, sendo possível categorizá-los em: não frágeis ou robustos, quando nenhum critério está presente, pré-frágeis ou intermediários, quando um ou dois critérios são pontuados, e frágeis, quando três ou mais critérios estão presentes (FRIED et al., 2001).

São necessários menos de 10 minutos para o rastreio da fragilidade por meio da ferramenta criada por Fried et al. (2001). O método não requer avaliação preliminar e pode ser aplicado no primeiro contato com o indivíduo. Contudo, a necessidade de um dinamômetro para aferição da força de preensão palmar e de espaço para realização do teste de caminhada podem significar potenciais barreiras para a sua aplicação em alguns cenários, como na atenção primária (CESARI et al.,

2014; DENT; KOWAL; HOOGENDIJK, 2016). O instrumento recebe críticas de alguns pesquisadores por abordar apenas elementos físicos da fragilidade e não contemplar aspectos sociais, psicológicos e cognitivos dos indivíduos (CESARI et al., 2014).

A segunda ferramenta, o índice de fragilidade, é um modelo matemático derivado dos dados do estudo longitudinal *Canadian Study of Health and Aging* e utiliza a somatória de variáveis fisiológicas, psicológicas e funcionais para a classificação do indivíduo como frágil. O indivíduo recebe uma pontuação com base no número total de déficits identificados a partir de uma lista de itens pré-definidos. Originalmente o instrumento continha 70 itens, mas foram desenvolvidas versões mais curtas com um mínimo de 20 a 50 itens. O índice representa a soma dos déficits individuais presentes no momento da avaliação, dividida pelo número de déficits considerados no protocolo. Os níveis de fragilidade são expressos numa escala contínua que varia de zero a um. Apesar de ser considerada uma boa ferramenta, principalmente por sua maior capacidade preditiva para eventos clínicos adversos associados à fragilidade, esse método, diferentemente do instrumento proposto por Fried et al. (2001), requer mais tempo para sua aplicação, cerca de 20 a 30 minutos (DENT; KOWAL; HOOGENDIJK, 2016), pois deve ser precedido ou ocorrer paralelamente a uma avaliação geriátrica ampla (CESARI et al., 2014).

As duas ferramentas, embora não tenham sido validadas para PVHIV, também são as mais utilizadas para pesquisa de fragilidade nessa população, principalmente o fenótipo de fragilidade (WILLIG; OVERTON; SAAG, 2016; JUSTICE; TATE, 2019).

Em anos recentes, o índice *Veterans Aging Cohort Study* (VACS), instrumento utilizado para estimar o risco de mortalidade em PVHIV, também tem sido empregado por alguns pesquisadores para avaliar a presença de fragilidade nessa população (ESCOTA et al., 2015; JUSTICE; TATE, 2019). Contudo, essa associação se mostrou fraca em um estudo com 393 PVHIV com ≥ 50 anos (HERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2022). Os autores desse último estudo defendem que o índice deve ser usado apenas como um recurso para identificar PVHIV que possam se beneficiar de uma avaliação geriátrica mais abrangente e não como um substituto para ferramentas mais específicas, desenvolvidas com a finalidade de rastreio da

fragilidade.

2.5.3 Prevalência e Fatores Associados à Fragilidade na População Geral

Nem toda pessoa idosa é frágil e nem todo indivíduo frágil é idoso. Cerca de um quarto a metade dos indivíduos com mais de 85 anos desenvolvem fragilidade (CLEGG et al., 2013), o que significa dizer que, apesar da alta prevalência, existem idosos dessa faixa etária que não evoluem para fragilidade. E, apesar de mais prevalente em idosos, a fragilidade pode também ocorrer em adultos de qualquer idade, principalmente entre indivíduos com doenças crônicas, como aqueles com doença renal em fase terminal e pessoas com infecção pelo HIV (HOOGENDIJK et al., 2019).

Atualmente, milhões de pessoas no mundo são consideradas frágeis. No entanto, a falta de uma padronização, tanto do conceito do que é fragilidade quanto de uma ferramenta única para sua identificação, dificulta estabelecer uma prevalência global para a condição (HOOGENDIJK et al., 2019).

Além disso, mesmo para pesquisas que utilizam um mesmo instrumento, prevalências muito diferentes ainda podem ser obtidas. Nos estudos que utilizam o fenótipo de fragilidade, por exemplo, é frequente que os pesquisadores lancem mão de versões modificadas ou adaptadas do instrumento original. Essas mudanças podem alterar as estimativas de fragilidade e o valor preditivo da ferramenta, resultando em diferenças de classificação e resultados (THEOU et al., 2015).

Os estudos em geral mostram-se bastante heterogêneos também em relação às características da população estudada, como faixa etária e gênero. Além do mais, apesar de o número de pessoas idosas crescer em um ritmo mais rápido entre países de média e baixa renda, a maioria das pesquisas sobre o tema fragilidade ainda são realizadas em países de renda mais alta (HOOGENDIJK et al., 2019).

No estudo de Fried et al. (2001) a prevalência de indivíduos frágeis e pré-frágeis com ≥ 65 anos residentes nos EUA foi de 6,9% e de 46,6%, respectivamente. Em uma revisão sistemática com dados de 21 estudos realizados também em países de alta renda, Collard et al. (2012) encontraram prevalência média de

fragilidade e de pré-fragilidade de 10,7% e de 41,6%, respectivamente, para indivíduos com ≥ 65 anos.

Uma recente meta-análise de estudos publicados entre os anos de 2008 e 2017 avaliou a prevalência de fragilidade e pré-fragilidade em indivíduos com ≥ 60 anos em países de renda média alta, média baixa e baixa. Predominaram os estudos de países de renda média alta, a maioria deles realizados no Brasil. Apenas um estudo foi realizado em país de baixa renda. A prevalência de fragilidade variou de 3,9% na China a 51,4% em Cuba e a de pré-fragilidade variou de 13,4% na Tanzânia a 71,6% no Brasil (SIRIWARDHANA et al., 2018).

Andrade et al. (2018) avaliaram 8.556 brasileiros não institucionalizados com ≥ 50 anos entre 2015 e 2016, utilizando uma versão adaptada do fenótipo de Fried. Os autores encontraram uma prevalência de fragilidade de 9,0% para a faixa etária de ≥ 50 anos, de 13,5% para indivíduos com ≥ 60 anos e de 16,2% para aqueles com ≥ 65 anos. O estudo não traz informações sobre a prevalência de pré-fragilidade.

Outros fatores, além do envelhecimento, estão associados à fragilidade entre indivíduos da população geral. Esses fatores incluem o gênero feminino, a baixa escolaridade, o baixo nível socioeconômico e a presença de comorbidades (HOOGENDIJK et al., 2019).

2.5.4 Fragilidade em PVHIV

Entre as síndromes geriátricas que acometem PVHIV, a fragilidade é uma das que mais vem ganhando evidência. O tema fragilidade e HIV foi abordado por cerca de 70 publicações, sendo 40 nos últimos 5 anos (INCEER et al., 2022). Entre PVHIV, a fragilidade está associada à pior qualidade de vida, à incidência de comorbidades, a outras síndromes geriátricas e à mortalidade (PIGGOTT et al., 2013; SHARMA et al., 2019; VERHEIJ et al., 2020; LIU et al., 2022).

Os primeiros estudos sobre fragilidade em PVHIV foram feitos no final da década de 2000 e incluíram indivíduos que ainda não utilizavam a TARV. Os autores avaliaram a fragilidade em uma coorte de homossexuais masculinos do *Multicenter AIDS Cohort Studies* (MACS) e utilizaram uma versão do fenótipo de Fried (FRIED

et al., 2001) contendo quatro dos cinco critérios do instrumento original. No primeiro estudo, que comparou a fragilidade entre homens com HIV na era pré-tratamento com um grupo controle de homens não infectados pelo HIV, observou-se que o aparecimento de fragilidade foi mais precoce entre PVHIV (DESQUILBET et al., 2007). O segundo estudo demonstrou a associação de baixa contagem de LT CD4+ com o desenvolvimento de fragilidade, independentemente do uso da TARV (DESQUILBET et al., 2009). O terceiro estudo demonstrou que ter um diagnóstico de fragilidade antes do início da TARV estava associado a pior prognóstico, independentemente de outros fatores de risco (DESQUILBET et al., 2011).

O aparecimento prematuro de fragilidade em PVHIV foi corroborado por Önen et al. (2009), em um estudo que avaliou 445 indivíduos com ≥ 18 anos, 71% homens e a maioria em uso da TARV. Posteriormente, Pathai et al. (2013), avaliando 248 PVHIV e 256 pessoas não infectadas pelo vírus, concluíram que o HIV estava associado ao desenvolvimento prematuro de fragilidade, principalmente, em mulheres vivendo com HIV.

2.5.4.1 Prevalência e fatores associados à fragilidade em PVHIV

As dificuldades para se estabelecer uma prevalência geral de fragilidade e fatores associados entre PVHIV são semelhantes às encontradas nas pesquisas com a população geral, com vários estudos avaliando coortes heterogêneas e utilizando diferentes conceitos e diferentes ferramentas (LEVETT et al., 2016; YAMADA et al., 2021).

A maioria das pesquisas sobre fragilidade e HIV ainda é conduzida em países desenvolvidos, apesar da maior prevalência da infecção em países de mais baixa renda (LEVETT et al., 2016; YAMADA et al., 2021).

Há estudos que não limitam a idade da população avaliada e outros que consideram apenas PVHIV com ≥ 50 anos (LEVETT et al., 2016; YAMADA et al., 2021).

As mulheres tendem a ser pouco representadas nos estudos de fragilidade realizados nos EUA e países europeus (LEVETT et al., 2016; YAMADA et al., 2021), uma vez que nessas regiões e em outros países desenvolvidos como

Canadá e Austrália, predominam os casos de HIV entre homens que fazem sexo com homens (FRANK et al., 2019).

As comorbidades pesquisadas variam entre os estudos e não seguem uma lista padronizada. Os estudos também mostram variações relacionadas ao tempo de diagnóstico do HIV, ao tempo de tratamento e à adesão à TARV (LEVETT et al., 2016; YAMADA et al., 2021).

Finalmente, no que diz respeito ao instrumento diagnóstico, apesar de a maioria dos estudos utilizar o fenótipo de fragilidade, as adaptações no método são frequentes (LEVETT et al., 2016; YAMADA et al., 2021), principalmente em relação ao critério que mede o nível de atividade física. Para mensurar esse componente, ao invés de utilizar o Questionário Minnesota de Esportes e Lazer (LUSTOSA et al., 2011), muitos utilizam a adaptação proposta no trabalho de Önen et al. (2009). Nessa adaptação do fenótipo de fragilidade, o baixo nível de atividade física é avaliado perguntando-se ao indivíduo se sua saúde o limita de executar atividades vigorosas como correr, carregar objetos pesados ou participar de esportes extenuantes. As respostas possíveis são: 1 para nenhuma limitação, 2 para um pouco limitado e 3 para muito limitado. Indivíduos que responderem 3 são considerados positivos para esse critério (Önen et al., 2009).

Levett et al. (2016) avaliaram 13 estudos em que a ferramenta utilizada foi o fenótipo de fragilidade, dos quais 5 eram estudos de coorte, 7 eram estudos transversais e 1 caso-controle; 11 deles foram realizados nos EUA, um foi conduzido no México e outro na África do Sul. A prevalência de fragilidade variou de 5% a 28,6%.

Em uma revisão sistemática e meta-análise recente, Yamada et al. (2021) limitaram a análise a estudos que incluíram PVHIV com ≥ 50 anos. Os autores avaliaram 26 estudos em que a ferramenta utilizada também foi o fenótipo de fragilidade. Em dois desses estudos a população era composta apenas de homens e, em outros dois, apenas de mulheres. O restante dos estudos era de coortes mistas, com prevalência de mulheres variando de 6,4% a 50% (apenas um estudo). Dezesesseis estudos foram realizados nos EUA e Canadá, cinco na União Européia e outros cinco na Ásia e outras regiões. A prevalência combinada de fragilidade e pré-

fragilidade foi de 10,9% e de 47,2%, respectivamente. A prevalência de fragilidade mais baixa foi verificada em um estudo no México (2,9%) e a mais alta nos EUA (28,6%).

Nessa casuística, o Brasil foi representado com um único estudo, realizado em Salvador-BA, com 201 PVHIV, que observou uma prevalência de fragilidade e pré-fragilidade de 19,4% e 49,3%, respectivamente (ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019).

Outras pesquisas realizadas em território nacional incluem estudos com características populacionais diferentes: um estudo, também em Salvador-BA, com PVHIV \geq 18 anos, encontrou uma prevalência de fragilidade de 10,4% e de pré-fragilidade de 52,4% (MONTAÑO-CASTELLÓN et al., 2021); um estudo de caso-controle realizado em Francisco Beltrão-PR, com indivíduos \geq 50 anos, sendo 52 PVHIV e 104 indivíduos não infectados pelo HIV, encontrou uma prevalência de fragilidade de 11,5% entre PVHIV e de 14,4% para o grupo controle (TITON et al., 2021); e, em outro estudo realizado em Campo Grande-MS, com 30 PVHIV com \geq 18 anos, 70% eram frágeis e 30% pré-frágeis (LIMA et al., 2021).

Baseados em artigos publicados entre 2009 e 2014, Brothers et al. (2014) apresentaram um sumário dos fatores associados à fragilidade entre PVHIV em uso da TARV. Os fatores de risco relacionados nesses diversos estudos incluíram: idade, baixo nível educacional e socioeconômico, maior tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, contagens baixas de LT CD4+ atual, mais baixo nadir de LT CD4+, baixa relação LT CD4+/CD8+, carga viral detectável, maior tempo de uso da TARV, uso de esquema antirretroviral contendo inibidor de protease, coinfeção com o vírus da hepatite C, baixo ou alto índice de massa corporal (IMC), lipodistrofia, diabetes, doença renal, sintomas depressivos, comprometimento cognitivo, inflamação, fraqueza de membros superiores e inferiores e história de quedas.

Estudos mais recentes corroboram alguns desses achados prévios e acrescentam mais alguns à lista de fatores relacionados à fragilidade e/ou pré-fragilidade entre PVHIV (Tabela 1). É interessante observar que, em vários desses novos estudos, os autores não encontraram nenhuma associação significativa da fragilidade com parâmetros diretamente relacionados ao HIV ou à TARV (PAUL et

al., 2018; PETIT et al., 2018; ZAMUDIO-RODRÍGUEZ et al., 2018; MORGELLO et al., 2019; WULUNGGONO et al., 2019; INCEER et al., 2021; LELLOUCHE et al., 2021; LORENZ et al., 2021; ALLAVENA et al., 2023). Esses dados podem significar que entre PVHIV com bom controle da infecção retroviral a fragilidade está menos relacionada a essas variáveis e muito mais associada a fatores observados na população geral (YEOH et al., 2018).

Tabela 1 – Fatores associados à fragilidade entre PVHIV

Fatores	Referências
Sociodemográficos	
Idade	BLANCO et al., 2019; BRISTOW et al., 2021; CRANE et al., 2022; ALLAVENA et al., 2023; LI et al., 2023
Gênero feminino	PAUL et al., 2018; MORGELLO et al., 2019; ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019; BRISTOW et al., 2021; CRANE et al., 2022
Baixa condição econômica	MONTAÑO-CASTELLÓN et al., 2021; ALLAVENA et al., 2023
Baixa escolaridade	BRISTOW et al., 2021
Desemprego	ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019
Insegurança alimentar	TAN et al., 2021
Sem parceiro íntimo	BRISTOW et al., 2021
Hábitos de vida	
Tabagismo	CRANE et al., 2022; INCEER et al., 2022; LI et al., 2023
Drogas ilícitas	CRANE et al., 2022
Comorbidades	
Artrite	INCEER et al., 2022
Câncer	FELKER et al., 2021
Depressão	PAUL et al., 2018; YEOH et al., 2018; MORGELLO et al., 2019; WULUNGGONO et al., 2019; LELLOUCHE et al., 2021; MONTAÑO-CASTELLÓN et al., 2021; LI et al., 2023
Diabetes	KELLY et al., 2019; MORGELLO et al., 2019; LORENZ et al., 2021
Doença cardiovascular	KELLY et al., 2019; LORENZ et al., 2021; TSAKONA et al., 2023
Doença óssea	KELLY et al., 2019
Dor	PETIT et al., 2018; ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019; FELKER et al., 2021
DPOC	MORGELLO et al., 2019
DRC	LELLOUCHE et al., 2021; LORENZ et al., 2021
HAND	ZAMUDIO-RODRIGUEZ et al., 2018; MORGELLO et al., 2019
Hipotireoidismo	INCEER et al., 2022
Multimorbidade	LORENZ et al., 2021; ALLAVENA et al., 2023
Polifarmácia	TSAKONA et al., 2022
Quedas	BLANCO et al., 2019
Baixa qualidade do sono	SUN-SUSLOW et al., 2022,
Baixa qualidade de vida	ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019; RUBSTOVA et al., 2020
Relacionados ao HIV e à TARV	
Histórico de aids	BLANCO et al., 2019; TSAKONA et al., 2022
Baixa contagem de LT CD4+	MONTAÑO-CASTELLÓN et al., 2021; TSAKONA et al., 2023
Maior tempo de diagnóstico	LELLOUCHE et al., 2021
Maior tempo de uso da TARV	YEOH et al., 2018
ITRN	ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019
Terapia antirretroviral de resgate	MONTAÑO-CASTELLÓN et al., 2021
Nº de esquemas de ARV	FELKER et al., 2021

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; HAND: doenças neurocognitivas do HIV; TARV: terapia antirretroviral; LT: linfócitos T; ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ARV: antirretroviral

2.5.4.2 Rastreio da fragilidade em PVHIV

A associação da fragilidade com o envelhecimento de PVHIV já foi chamada de epidemia silenciosa (WILLIG; OVERTON; SAAG, 2020). Os autores dessa observação destacam que ainda há poucas estratégias concretas direcionadas para a prevenção ou o tratamento dessa condição no contexto da infecção pelo HIV.

A busca por PVHIV de risco é o primeiro passo para reduzir ou reverter a fragilidade (REES et al., 2013). O caráter dinâmico da fragilidade permite intervenções que podem prevenir ou pelo menos retardar a evolução para essa condição (CHEN; MAO; LENG, 2014).

Muito provavelmente, quando um indivíduo pontua nos cinco critérios do fenótipo de fragilidade, a reversão para um estado de robustez ou de pré-fragilidade já não é possível. Por isso é tão importante o rastreio precoce da fragilidade em pessoas de risco. Em geral, um indivíduo robusto que evolui para fragilidade transita primeiro por um estado intermediário conhecido como pré-fragilidade. Os indivíduos desse grupo (pré-frágeis) são alvos importantes para intervenções (XUE, 2011; HOOGENDIJK; DENT, 2022).

Na população geral, médicos geriatras recomendam realizar o rastreamento dessa condição em indivíduos a partir dos 70 anos. Entre PVHIV, desde 2021, a *European AIDS Clinical Society* (EACS) passou a recomendar o rastreio anual a partir dos 50 anos (KEHLER et al., 2022).

Recentemente, pesquisadores desenvolveram um escore de risco de fragilidade para PVHIV baseado em uma versão modificada do fenótipo de fragilidade e fatores de risco conhecidos, como gênero, idade, contagem de LT CD4+ e presença de comorbidades, entre vários outros fatores. O escore foi testado em serviços ambulatoriais americanos e os autores acreditam que a ferramenta pode ajudar no rastreio de PHIV de risco para fragilidade (RUDERMAN et al., 2023).

2.5.4.3 Manejo da fragilidade em PVHIV

Ainda que isoladamente nenhum dos critérios do fenótipo de Fried seja

suficiente para prever a evolução para fragilidade, é importante compreender como esse processo se inicia para identificar indivíduos em risco e intervir naqueles componentes que aparecem mais precocemente (XUE, 2011). No entanto, a evolução natural da fragilidade, mesmo que sem qualquer intervenção, não parece ocorrer de maneira igual para todos os indivíduos.

Segundo Xue et al. (2008), as manifestações da fragilidade parecem obedecer a uma ordem de aparecimento. Essa hipótese foi levantada ao observar dados de uma coorte composta por mulheres inicialmente não frágeis que evoluíram para a fragilidade (XUE et al., 2008). Os autores constataram que a fraqueza muscular foi a manifestação inicial mais comum, seguida de lentidão de marcha e baixa atividade física, que precederam a exaustão e a perda de peso em 76% das mulheres avaliadas (XUE et al., 2008).

Stenholm et al. (2019) relataram resultados diferentes ao analisar dois grandes estudos de coorte. Os autores encontraram a exaustão como primeiro componente inicial de fragilidade, seguida de lentidão de marcha, diminuição da atividade física e fraqueza muscular.

Quanto à perda de peso, parece haver consenso de que este é o componente de aparecimento mais tardio na história da evolução natural da fragilidade (XUE et al., 2008; STENHOLM et al., 2019).

Esses dois trabalhos foram realizados com coortes de idosos da população geral. Aparentemente, não há estudo semelhante com PVHIV. Além disso, muitos dos estudos sequer discriminam a prevalência de cada componente do fenótipo de fragilidade entre indivíduos classificados como frágeis e pré-frágeis. Nos estudos que fazem essa discriminação os critérios de baixa atividade física (ERLANDSON et al., 2012; BREGIGEON et al., 2017; ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019) e de exaustão são frequentemente relatados como os mais prevalentes (SHARMA et al., 2019; MORGELLO et al., 2019).

Várias intervenções de ordem farmacológica e não farmacológica vêm sendo testadas na população geral e entre PVHIV. Porém, os dados ainda são insuficientes para comprovar que algumas dessas intervenções podem, de fato, retardar a ocorrência de fragilidade (ERLANDSON et al., 2017; EKE et al., 2022).

Uma melhor compreensão da fisiopatogenia da fragilidade é fundamental para o manejo dessa condição. Com o que se conhece até agora, a abordagem da medicina geriátrica tem se baseado em quatro medidas, que visam a melhorar a saúde global de indivíduos frágeis e prevenir o surgimento da fragilidade entre idosos de risco: exercícios físicos, intervenções nutricionais, intervenções direcionadas a multicomponentes da fragilidade e a adoção de cuidados geriátricos individualizados (WALSTON; BUTA; XUE, 2018).

Entre as intervenções mais conhecidas, as que incluem atividades físicas são apontadas como as associadas aos maiores benefícios. Os ganhos parecem depender do tipo de atividade física, da sua intensidade e da sua duração. Para melhores resultados, recomenda-se que os programas de atividade física destinados à população idosa comecem por exercícios que busquem, primeiramente, a melhora da flexibilidade, do equilíbrio e da resistência muscular do idoso e, posterior e gradativamente, sejam introduzidas atividades aeróbicas (WALSTON; BUTA; XUE, 2018).

A atividade física parece ser a intervenção não farmacológica mais efetiva na prevenção e no tratamento da fragilidade também entre PVHIV. Entre aqueles mais jovens, o exercício físico está associado com redução da inflamação sistêmica, com ganho de força e capacidade cardiorrespiratória e com melhorias na qualidade de vida e saúde geral e, embora os estudos ainda sejam escassos, esses bons resultados parecem poder ser estendidos para idosos dessa população (ERLANDSON; PIGGOTT, 2021).

Outra intervenção frequentemente citada nos trabalhos sobre fragilidade em idosos da população geral é a promoção de uma melhora na condição nutricional. No entanto, isoladamente, o efeito positivo de intervenções nutricionais, como suplementação de proteínas e vitaminas, parece ser muito pequeno ou mesmo tardio para reverter o processo de enfraquecimento muscular e declínio funcional presentes na fragilidade. Nesse sentido, as medidas que combinam atividade física e nutrição parecem ter melhores resultados (WALSTON; BUTA; XUE, 2018). Ainda pouco se conhece sobre quais intervenções nutricionais poderiam ser benéficas em prevenir ou tratar a fragilidade entre PVHIV (ERLANDSON; PIGGOTT, 2021).

Atualmente, tem crescido o interesse por intervenções personalizadas, baseadas nas deficiências detectadas na Avaliação Geriátrica Ampla (AGA). A AGA é uma abordagem multiprofissional que, por meio de vários instrumentos, avalia o indivíduo do ponto de vista físico, psicológico, funcional e social e está associada à redução do risco de desfechos indesejados na saúde global da pessoa idosa. Ela faz parte da rotina de atendimento de geriatras, mas ainda é pouco conhecida e utilizada por infectologistas (SINGH et al., 2017), que, apesar de atenderem a um número crescente de PVHIV idosas, têm pouca experiência com o envelhecimento dessa população e com as condições a ele associadas, como comorbidades e fragilidade (KARRIS et al., 2020; EKE et al., 2022). Na população geral, esse tipo de intervenção no idoso frágil está relacionado à melhora de seu estado de fragilidade e ao retardo de seu declínio funcional (WALSTON; BUTA; XUE, 2018).

Entre PVHIV alguns fatores de risco associados à fragilidade são potencialmente modificáveis (ERLANDSON; PIGGOTT, 2021). Um deles, e talvez o mais importante, é o estado da infecção retroviral, estando a fragilidade relacionada ao descontrole na carga viral do HIV (PIGGOTT; ERLANDSON; YARASHESKI, 2016). Na era pré-TARV, o risco de fragilidade entre PVHIV era 10 vezes maior do que o de indivíduos não infectados, risco este que foi reduzido pela metade após a introdução da TARV (DESQUILBET et al., 2009). Desse modo, a TARV desempenha um papel fundamental na proteção contra o desenvolvimento de fragilidade nessa população, devendo ser iniciada o mais precocemente possível (IANAS et al., 2013; KLOTZ et al., 2019; PIGGOTT et al., 2020). Nesse sentido, aliás, o benefício proporcionado pela TARV supera quaisquer possíveis toxicidades ainda associadas aos atuais antirretrovirais (GUARALDI et al., 2019).

Para alcançar esse efeito protetor é necessário que, além do início precoce da TARV, seja mantida uma adequada adesão. Nesse aspecto, as estatísticas são favoráveis às PVHIV mais velhas, pois demonstram adesão superior ao tratamento quando comparadas às PVHIV mais jovens. No Brasil, por exemplo, os dados do monitoramento do MS referentes à cascata de cuidados contínuos do HIV demonstram que PVHIV com ≥ 50 anos, quando comparadas a indivíduos de faixas etárias mais jovens, apresentam melhor desempenho de todos os parâmetros, com 93% delas retidas nos serviços, 90% em uso da TARV e 82% com supressão

viral (BRASIL, 2022). Entretanto, é no primeiro grupo que recai maior carga de comorbidades.

A fragilidade pode ocorrer em indivíduos sem qualquer comorbidade, porém, o mais comum é que esteja associada a outras condições crônicas, como doenças cardiovasculares, pulmonares e diabetes (FRIED et al., 2001). Dessa forma, é primordial que tais doenças sejam prevenidas ou estejam adequadamente controladas e a multimorbidade seja evitada, pois está associada a um risco ainda maior para o aparecimento de fragilidade. Na coorte avaliada por Lorenz et al. (2021), a multimorbidade foi altamente prevalente entre PVHIV mais velhas e um forte preditor da transição de um estado de pré-fragilidade para fragilidade dentro de 30 meses de seguimento. Assim, intervenções direcionadas às comorbidades podem impactar positivamente no manejo da fragilidade e do declínio funcional relacionado à idade entre PVHIV (LORENZ et al., 2021).

Outro risco potencialmente modificável é a polifarmácia, que está associada, muitas vezes, ao aumento do número de comorbidades entre PVHIV idosas e que também pode comprometer a boa adesão à TARV. Olivieri-Mui et al. (2022) estudaram a associação de várias síndromes geriátricas com a não adesão aos medicamentos antirretrovirais e observaram que somente a fragilidade esteve associada à não adesão. Para reduzir os efeitos negativos da polifarmácia sobre PVHIV idosas, a prática de rever as prescrições e, muitas vezes, de priorizar o uso dos medicamentos que sejam realmente necessários para cada indivíduo deve fazer parte da rotina de atendimento a essa população (BACK; MARZOLINI, 2020).

Segundo Hunt (2014), mudanças no estilo de vida, como cessar o tabagismo e o uso de substâncias ilícitas, podem beneficiar ainda mais PVHIV do que pessoas não infectadas, pois ajudam a diminuir o estado inflamatório, tão exacerbado entre PVHIV e associado ao aparecimento de condições não relacionadas à aids nessa população.

Igualmente importante é o manejo de coinfeções virais. Entre os vírus associados a maior risco de fragilidade nas PVHIV, ganha destaque o HCV. O tratamento da hepatite C, considerado hoje como curativo, é um grande exemplo de fator de risco para fragilidade que pode ser modificável (KLOTZ et al., 2019).

3 JUSTIFICATIVA

A TARV proporcionou a redução da mortalidade geral por aids e o aumento da sobrevivência das PVHIV, desencadeando importantes mudanças na estrutura demográfica da epidemia. Em vista disso, muitos serviços especializados atendem agora um número crescente de PVHIV idosas.

Nesse novo cenário, é fundamental que os sistemas de saúde repensem suas estratégias de cuidados mais abrangentes dessa população, adotando soluções integradas para suprir suas necessidades, que vão além do manejo da infecção pelo HIV e da TARV, e garantindo acesso às especialidades que se façam necessárias (CHU; SELWYN, 2011; KIPLAGAT et al., 2022). Embora a indicação da TARV e os objetivos imunológicos e virológicos a serem atingidos sejam os mesmos para PVHIV de todas as idades, algumas particularidades devem ser consideradas na avaliação e no tratamento de PVHIV idosas (GUARALDI; MILIC; MUSSINI, 2019). O protocolo da *European Aids Clinical Society* (EACS) já contempla esse olhar diferenciado para as pessoas idosas com HIV, incluindo na abordagem desses indivíduos o manejo de polifarmácia e o rastreamento de quedas e da fragilidade (GUARALDI; MILIC; MUSSINI, 2019).

A identificação de indivíduos de risco para fragilidade é um aspecto vital do cuidado geriátrico abrangente na população geral. Realizar a triagem de fragilidade em PVHIV idosas é viável e pode ser incorporada à rotina de cuidados dessa população, porém, exige maior disponibilidade de tempo e equipe treinada e em número suficiente para sua execução (KEHLER et al., 2022).

A relação fragilidade e HIV tem sido bastante abordada nos últimos cinco anos (INCEER et al., 2022), porém, a maioria dos estudos se concentra em países desenvolvidos (JONES; LEVETT; BARBER, 2022). No Brasil, o primeiro trabalho sobre esse tema foi publicado em 2019, com 201 PVHIV com ≥ 50 anos acompanhadas em um serviço especializado em Salvador-BA (ZEBALLOS; LINS; BRITES, 2019). Posteriormente, outros estudos foram realizados em território nacional, porém, foram trabalhos com menor casuística, se considerada essa mesma faixa etária (MONTAÑO-CASTELLÓN et al., 2021; TITON et al., 2021).

Contudo, segundo dados do MS (BRASIL, 2022), atualmente existem

256.000 PVHIV com ≥ 50 anos vinculadas aos serviços especializados do país e esse número deverá crescer, acompanhando as estatísticas de crescimento global de idosos com HIV. Portanto, é esperado que o número de doenças relacionadas à idade, dentre elas a fragilidade, aumente nessa população, o que justifica a realização de mais estudos, com maior número de pessoas.

Assim, apesar das dimensões continentais do país e de diferenças epidemiológicas regionais da epidemia de HIV (BRASIL, 2022), espera-se que os dados encontrados neste estudo possam servir para a melhor compreensão do cenário da fragilidade em PVHIV nos diversos serviços especializados, contribuindo para a formulação de políticas públicas que melhor atendam PVHIV idosas no Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a prevalência e os fatores associados à fragilidade em pessoas vivendo com HIV com 50 anos ou mais atendidas nos serviços públicos de atenção especializada em HIV/Aids do município de Londrina-PR.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar os indivíduos quanto às variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas e as relacionadas à infecção pelo HIV.
- ✓ Determinar a prevalência geral de fragilidade utilizando o fenótipo de fragilidade.
- ✓ Identificar os fatores associados à fragilidade e pré-fragilidade estratificados por gênero.
- ✓ Analisar a frequência de distribuição dos cinco critérios do fenótipo de fragilidade.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Estudo transversal descritivo.

5.2 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada nos dois únicos Serviços Ambulatoriais Especializados (SAE) em HIV/Aids do município de Londrina, estado do Paraná: o ambulatório de HIV/Aids, da Universidade Estadual de Londrina (UEL), e o Centro de Referência (CR) Dr. Bruno Piancastelli Filho, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de Londrina.

As atividades do ambulatório de HIV/Aids da UEL tiveram início em 1986 e, até 1991, esse foi o único serviço público para atendimento de PVHIV em Londrina. Este serviço está inserido no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU) da UEL, localizado na Rodovia Celso Garcia Cid, PR-445 - km 380, a cerca de 5 km do centro da cidade.

Atualmente, os atendimentos ocorrem duas vezes por semana e são conduzidos por médicos residentes em infectologia e internos do quinto ano de medicina da UEL, supervisionados por médicos docentes da área de infectologia. O serviço conta, também, com profissionais das áreas de enfermagem, serviço social, psicologia e nutrição, que fazem parte do AEHU, mas não são exclusivos para o atendimento de PVHIV.

No CR Dr. Bruno Piancastelli Filho, a assistência às PVHIV teve início em 1992, com alguns poucos casos. Contudo, no ano de 1994 seu atendimento foi ampliado, a partir da iniciativa do MS de implantar os SAE em várias localidades do país, objetivando atender à crescente demanda gerada pelo aumento do número de casos de aids e prestar um atendimento multiprofissional a essa população (SILVA, 2007). Assim, com o passar dos anos, o CR se tornou o principal local de atendimento público às PVHIV no município de Londrina.

O CR está localizado no centro da cidade, na Alameda Manoel Ribas, nº

1. Os atendimentos médicos no CR ocorrem de segunda a sexta-feira e são conduzidos por três profissionais infectologistas. O serviço dispõe também de profissionais exclusivos para o atendimento das PVHIV nas áreas de enfermagem, serviço social, psicologia e odontologia.

Os dois SAE dispõem de Unidades Dispensadoras de Medicamentos antirretrovirais (UDM). Os farmacêuticos dessas unidades são responsáveis pelo cadastro de PVHIV no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) do MS, pela liberação de medicamentos antirretrovirais e para doenças oportunistas e pela orientação de seu uso e possíveis efeitos adversos. A dispensação nas UDM é feita tanto para PVHIV que são acompanhadas nesses dois SAE quanto para as que, embora retirem os medicamentos nessas unidades, recebem atendimento médico na rede privada de saúde, como os consultórios particulares.

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi composta por PVHIV que fazem acompanhamento nos SAE de Londrina.

5.3.1 Critérios de Inclusão

- ✓ Idade de 50 anos ou mais;
- ✓ Em uso de TARV há pelo menos dois anos.

5.3.2 Critérios de Exclusão

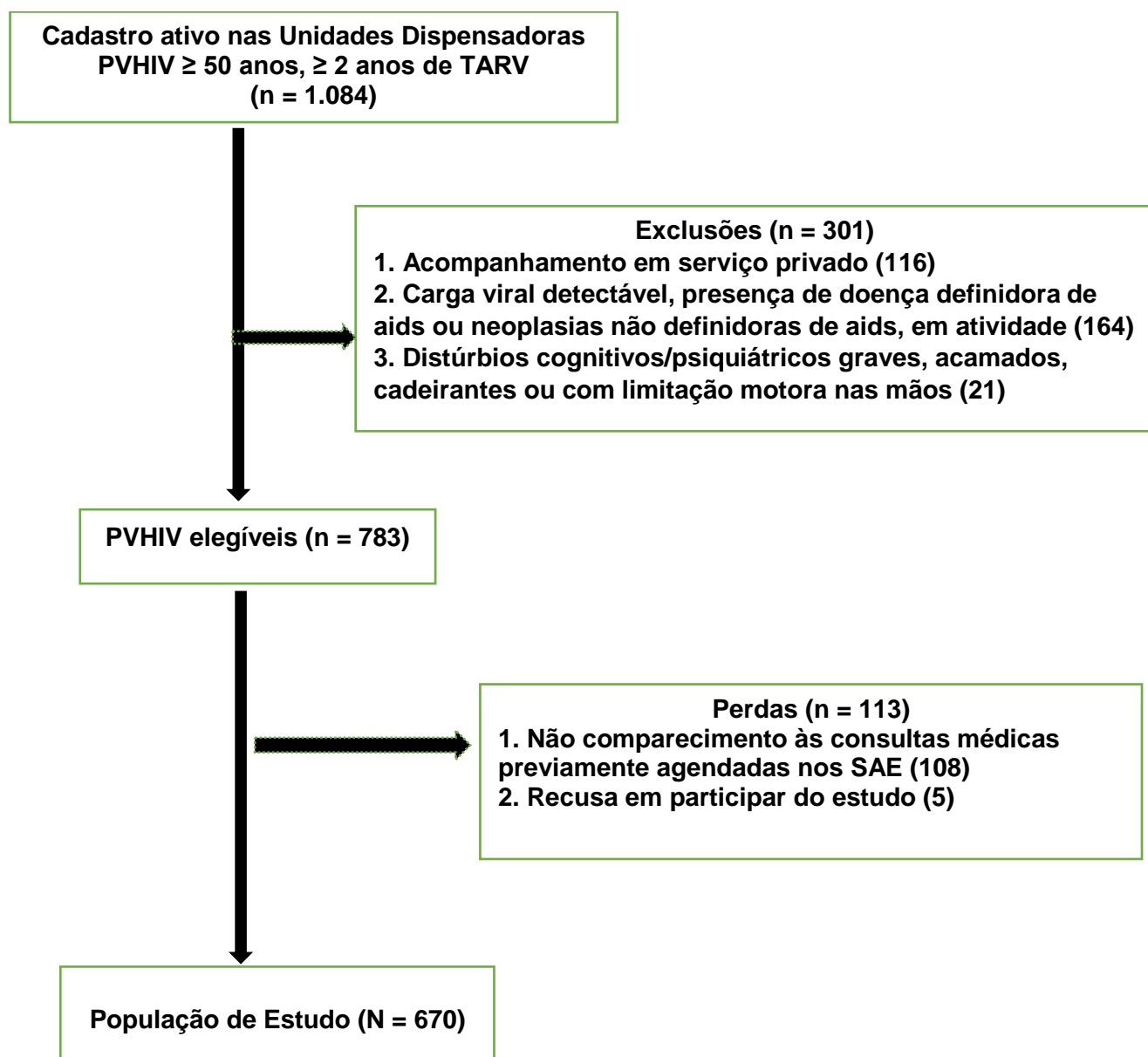
- ✓ Indivíduos acompanhados em serviço privado;
- ✓ Indivíduos com carga viral para HIV detectável (≥ 40 cópias/ml) nos últimos seis meses;
- ✓ Indivíduos com doença definidora de aids segundo o MS (BRASIL, 2006), em atividade;
- ✓ Indivíduos com neoplasias não relacionadas à aids, em atividade;
- ✓ Indivíduos com distúrbios cognitivos ou psiquiátricos graves, acamados, cadeirantes ou com limitação motora nas mãos, que impossibilitassem o entendimento e/ou execução da coleta de dados.

5.3.3 Identificação da População de Estudo

Um levantamento preliminar realizado em outubro de 2019 nos dois SAE constatou que havia 384 indivíduos com prontuário ativo no AEHU e 2.645 no CR. Por meio de consultas às UDM, foi elaborada, no mesmo mês, uma listagem contendo nome e data de nascimento de todas as PVHIV que faziam retirada de medicamentos antirretrovirais nessas unidades. Preenchiam os critérios de inclusão 1.084 indivíduos. Desse total, 116 indivíduos foram excluídos porque realizavam acompanhamento clínico apenas em consultórios privados. Outros 164 foram excluídos por apresentarem carga viral detectável para HIV ou por estarem com doença definidora de aids (BRASIL, 2006) ou neoplasias em atividade. Por último, foram excluídos 21 indivíduos, por apresentarem alterações neuropsiquiátricas graves ou sequelas motoras.

A população elegível era composta por 783 PVHIV. As perdas totalizaram 113 indivíduos. Destes, 5 se recusaram a participar do estudo e 108 não foram abordados pelos pesquisadores em três tentativas consecutivas, pois não compareceram às consultas médicas previamente agendadas nos SAE. Desse modo, a população final do estudo foi constituída por 670 indivíduos (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma de identificação dos indivíduos participantes do estudo e de coleta de dados.



5.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita em dois períodos distintos, em razão das limitações impostas no início da epidemia de covid-19, em Londrina, em março de 2020, quando os SAE passaram a restringir seus atendimentos a casos de urgência ou para entrega de receitas e relatórios médicos. O primeiro período de coleta de dados ocorreu entre 01.11.2019 e 27.03.2020 e o segundo entre 17.09.2020 e 01.11.2021.

Os dados foram coletados por meio de entrevistas pessoais e avaliação clínica com os participantes da pesquisa. Foram realizadas consultas aos seus prontuários, para verificação de comorbidades, esquemas antirretrovirais e adesão à TARV. Particularmente quanto à adesão à TARV, foram consideradas todas as anotações nos prontuários que faziam referência ao uso dos medicamentos antirretrovirais, segundo os critérios de avaliação do médico responsável pelo atendimento. O Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) do MS foi acessado para a obtenção dos resultados de exames de contagem de LT CD4+, LT CD8+ e carga viral do HIV.

Cada participante foi avaliado uma única vez, antes ou logo após o seu atendimento médico de rotina no serviço público de saúde. As entrevistas foram realizadas pela pesquisadora principal, em sua maioria, ou por dois médicos residentes em infectologia por ela treinados e supervisionados. Todos os prontuários foram avaliados exclusivamente pela pesquisadora principal.

Foram utilizados dois instrumentos padronizados para a coleta dos dados. O primeiro, para registro dos dados sociodemográficos, hábitos de vida, clínicos, laboratoriais, antropométricos (peso e altura) e número de dentes presentes (Apêndice A).

Para a aferição de peso e altura, utilizados no cálculo do IMC, foram utilizadas balanças digitais com réguas antropométricas disponíveis em cada serviço.

A contagem dos dentes (independentemente de sua condição clínica, periodontal e histórico de tratamento restaurador) foi realizada pelo pesquisador em

inspeção direta da cavidade oral do indivíduo, após remoção de próteses totais ou parciais removíveis, em um ambiente bem iluminado e com a ajuda de uma espátula.

Um segundo instrumento (Apêndice B) foi utilizado para a identificação dos cinco critérios do fenótipo de fragilidade (FRIED et al., 2001): perda de peso não intencional, exaustão, fraqueza muscular, lentidão de marcha e baixo nível de atividade física. Os dados sobre exaustão e baixa atividade física foram obtidos por autorrelato dos pesquisados. Perda de peso, lentidão de marcha e fraqueza muscular foram avaliados, respectivamente, por verificação do peso anterior registrado em prontuário, por teste de marcha e pela medida da força de preensão palmar, de acordo com as especificações descritas na sequência.

5.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

5.5.1 Variável Dependente

Fenótipo de fragilidade

Perda de peso:

A perda de peso não intencional foi avaliada pela comparação entre o peso verificado no momento da entrevista e o peso registrado em prontuário no último ano. Pontuaram nesse critério os indivíduos que apresentaram perda de peso $\geq 4,5\text{kg}$ ou $\geq 5\%$ do peso corporal (FRIED et al., 2001).

Exaustão:

O critério exaustão foi avaliado por meio das questões nº 7 e nº 20 do Questionário Internacional de Depressão (BATISTONI; NERI; CUPERTINO, 2007): “7 - Com que frequência, na última semana, sentiu que tudo o que fez exigiu um grande esforço?” ou “20 - Com que frequência, na última semana, sentiu que não pôde fazer nada?” Pontuaram nesse critério indivíduos que referiram sentir-se assim algumas vezes (3 a 4 dias) ou a maior parte do tempo (5 a 7 dias) em relação a pelo menos uma das perguntas.

Fraqueza muscular:

O componente fraqueza muscular foi medido por meio da força de preensão palmar (kgf), aferida com o dinamômetro manual hidráulico Saehan®, com o indivíduo confortavelmente sentado, com o ombro aduzido, o cotovelo fletido a 90° e o antebraço e o punho em posição neutra. Foram realizadas três medições, com intervalos de 1 minuto, nas quais o indivíduo foi orientado a apertar o dinamômetro com a mão dominante, com esforço máximo. O critério fraqueza muscular foi avaliado pela média aritmética das três medições. A fraqueza muscular, medida pela diminuição da força de preensão palmar, foi estratificada por gênero e quartis de IMC, segundo os pontos de corte propostos por Fried et al. (2001), conforme apresentado na Tabela 1. Pontuaram para fraqueza muscular os indivíduos no quartil inferior de força no próprio gênero.

Tabela 2 - Pontos de corte para força de preensão palmar.

Gênero	IMC* (kg/m²)	Força de Preensão Palmar (kgf)
	≤ 24	≤ 29
Masculino	24,1 – 26,0	≤ 30
	26,1 – 28,0	≤ 30
	> 28	≤ 32
	≤ 23	≤ 17
Feminino	23,1 – 26,0	≤ 17,3
	26,1 – 29,0	≤ 18
	> 29	≤ 21

Fonte: Adaptado de Fried et al., 2001. *IMC: Índice de Massa Corporal

Lentidão de marcha:

A lentidão de marcha foi avaliada cronometrando-se o tempo gasto (em segundos) para o indivíduo percorrer a distância de 4,6 metros, em terreno plano, em um total de 8,6 metros, descontando-se dois metros iniciais e finais de aceleração e desaceleração. O indivíduo foi orientado a realizar o teste no seu ritmo normal de marcha. Foi permitido o uso de bengalas e muletas. Foram adotados os pontos de corte propostos por Fried et al. (2001), ajustados pelo gênero e altura, de acordo com o apresentado na Tabela 2. Pontuaram no critério os indivíduos que ultrapassaram o tempo mínimo indicado para o percurso, ajustado para sua altura e gênero.

Tabela 3 - Pontos de corte para velocidade de marcha.

Gênero	Altura (cm)	Tempo (segundos)
Masculino	≤ 173	≥ 7
	> 173	≥ 6
Feminino	≤ 159	≥ 7
	> 159	≥ 6

Fonte: Adaptado de Fried et al., 2001.

Baixo nível de atividade física:

O nível de atividade física foi medido por meio do Questionário Minnesota de Atividades Físicas, Esporte e Lazer (LUSTOSA et al., 2011). Posteriormente, foi calculado o gasto calórico do indivíduo durante as suas atividades realizadas nas duas últimas semanas. Os dados foram estratificados por gênero e foram utilizados os pontos de corte propostos por Fried et al. (2001). Pontuaram nesse item homens e mulheres com gasto calórico semanal < 383 Kcal e < 270 Kcal, respectivamente.

Com base na avaliação obtida nos cinco critérios, os indivíduos foram classificados de acordo com o proposto por Fried et al. (2001) em: robustos ou não frágeis (nenhum critério positivo), pré-frágeis (um ou dois critérios positivos) e frágeis (três ou mais critérios positivos).

5.5.2 Variáveis Independentes

Variáveis sociodemográficas

✓ Município de residência

- ❖ Londrina
- ❖ Outros municípios

✓ Gênero

- ❖ Masculino
- ❖ Feminino

✓ Idade

Para a caracterização da população do estudo foram consideradas as seguintes faixas etárias:

- ❖ 50 a 59 anos

- ❖ 60 a 69 anos

- ❖ ≥ 70 anos

Para verificação das associações com as outras variáveis, foram definidos dois grupos etários:

- ❖ < 60 anos

- ❖ ≥ 60 anos

✓ Cor da pele

- ❖ Branca

- ❖ Não branca (preta, parda, amarela ou indígena)

✓ Escolaridade

Foram considerados os anos completos de estudo, de acordo com a seguinte classificação:

- ❖ Nenhum (sem escolaridade)

- ❖ 1 a 3 anos

- ❖ 4 a 7 anos

- ❖ 8 a 11 anos

- ❖ 12 anos ou mais

Para verificação das associações com as demais variáveis da pesquisa, foram considerados dois grupos: escolaridade baixa (≤ 3 anos de estudo) e moderada/alta (> 3 anos de estudo).

✓ Situação conjugal

- ❖ Com parceiro íntimo

- ❖ Sem parceiro íntimo

✓ Classe econômica

As categorias da classe econômica foram estabelecidas de acordo com a proposta da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), por meio do Critério de Classificação Econômica Brasil (ABEP, 2019), com a estratificação nas seguintes classes:

- ❖ Classe A

- ❖ Classe B

- ❖ Classe C
- ❖ Classe D
- ❖ Classe E

Para analisar as associações com as outras variáveis, foram considerados dois grupos: condição econômica alta ou intermediária (classes A, B e C) e baixa ou muito baixa condição econômica (classes D e E).

Variáveis relacionadas a hábitos de vida

✓ Tabagismo

Foram consideradas as seguintes categorias:

- ❖ Fumante: fuma atualmente ou parou de fumar há menos de um ano
- ❖ Não fumante: ex-fumante (parou de fumar há mais de um ano) ou nunca fumou

✓ Consumo de bebidas alcoólicas

Foram consideradas as seguintes categorias:

- ❖ Consumo irregular = menos de três dias na semana
- ❖ Consumo regular = três ou mais dias na semana

✓ Uso atual de drogas ilícitas

- ❖ Não faz uso
- ❖ Faz uso

✓ Atividade física

Foi avaliada por meio do Questionário Minnesota de Atividades Físicas Esporte e Lazer (LUSTOSA et al., 2011). Foram considerados com baixo nível de atividade física homens com gasto calórico semanal < 383 kcal e mulheres com gasto calórico semanal < 270 Kcal (FRIED et al., 2001).

Variáveis de morbidade

✓ Doenças não relacionadas à aids

As seguintes comorbidades foram verificadas por meio de registro em prontuário médico:

- ❖ Depressão
- ❖ Diabetes
- ❖ Dislipidemias
- ❖ Doenças cardiovasculares (acidente vascular encefálico, coronariopatias e insuficiência cardíaca congestiva)
- ❖ Doença da tireóide
- ❖ Dor crônica
- ❖ Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- ❖ Doença renal crônica (DRC)
- ❖ Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A presença de duas ou mais comorbidades não relacionadas à aids foi considerada multimorbidade (DE FRANCESCO; SABIN; REISS, 2020).

✓ Polifarmácia

Foi considerado como polifarmácia o uso contínuo de cinco ou mais medicamentos, além da TARV (WARE et al., 2018; BACK; MARZOLINI, 2020).

✓ Capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de Katz (Avaliação das Atividades Básicas de Vida Diária) e pelo teste de Lawton (Avaliação das Atividades Instrumentais de Vida Diária) (PARANÁ, 2018). Foram consideradas as seguintes categorias:

- ❖ Independente para todas as atividades
- ❖ Dependente parcial ou total para cada escala

✓ Quedas

Foram considerados indivíduos que sofreram quedas os que referiram ter sofrido duas ou mais quedas no último ano.

✓ Internação

Foram considerados com história positiva para internação hospitalar os indivíduos que referiram internação por um período de 24h ou mais no último ano.

Variáveis da composição corporal

✓ Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi calculado por meio da fórmula: [peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (metros)]. Para a classificação do estado nutricional foi utilizada a classificação proposta pela OMS (WHO, 2000), que recomenda os seguintes valores: baixo peso (IMC < 18,5); eutrófico (IMC 18,5 – 24,9); sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) e obesidade (IMC ≥ 30).

✓ Dentição

Os entrevistados foram classificados em três grupos:

- ❖ Edêntulo (ausência total de dentes)
- ❖ ≤ 20 dentes
- ❖ > 20 dentes

Para analisar as associações com as outras variáveis foram considerados dois grupos segundo a dentição funcional (PERES et al., 2010): indivíduos com ausência de dentição funcional (≤ 20 dentes) e indivíduos com dentição funcional (> 20 dentes).

Variáveis da capacidade cognitiva

- ❖ Avaliação subjetiva: a capacidade cognitiva foi avaliada subjetivamente por meio de três questões, que são habitualmente utilizadas para o rastreio das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) e que avaliam alterações de memória, lentificação psicomotora e falhas na atenção (*European AIDS Clinical Society/EACS*, 2019). Para analisar as associações com as outras variáveis foram considerados com queixa cognitiva subjetiva indivíduos que responderam sim a pelo menos uma dessas questões.
- ❖ Avaliação objetiva: a capacidade cognitiva foi avaliada objetivamente por meio da aplicação do teste do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), cujo escore varia de 0 a 30 pontos, sendo

a pontuação < 24 indicativa de demência (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV

✓ Tempo de diagnóstico

Tempo, em anos, decorrido entre o primeiro exame confirmatório da infecção pelo HIV e a data da entrevista.

✓ Modo de transmissão

Foram considerados os seguintes modos de transmissão:

❖ Sexual

- heterossexual
- homossexual
- bissexual

❖ Sanguínea

- uso de drogas injetáveis
- transfusão de sangue e derivados
- acidente com material biológico

✓ Situação por ocasião do diagnóstico

De acordo com seu estado clínico/imunológico na época do diagnóstico confirmatório da infecção retroviral, os indivíduos foram classificados em dois grupos, segundo o MS (BRASIL, 2006): HIV (indivíduos assintomáticos) e doentes de aids (presença de doenças oportunistas ou contagem de LT CD4+ < 350 células/ μ L).

✓ Contagem atual de LT CD4+ (células/ μ L)

✓ Nadir de LT CD4+:

Definido como o valor mais baixo de LT CD4+ apresentado pelo indivíduo.

✓ Contagem atual de LT CD8+ (células/ μ L)

✓ Relação LT CD4+/CD8+

✓ Tempo de uso da TARV

Tempo, em anos, decorrido entre o primeiro esquema antirretroviral utilizado pelo indivíduo e a data da entrevista.

✓ Histórico de adesão à TARV

Para a caracterização desta variável foram consideradas as seguintes modalidades de uso da TARV, de acordo com os registros de prontuário:

- ❖ Regular
- ❖ Irregular
- ❖ Abandono

Para verificação das associações com as demais variáveis da pesquisa, foram considerados dois grupos: boa adesão à TARV (uso regular) e má adesão à TARV (uso irregular ou abandono).

✓ Esquemas de antirretrovirais utilizados:

Para caracterização desta variável foram consideradas as seguintes modalidades: < 5 esquemas antirretrovirais e ≥ 5 esquemas antirretrovirais.

5.6 ANÁLISE DOS DADOS

Estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a amostra quanto ao fenótipo de fragilidade, em robusta, pré-frágil e frágil, e quanto aos critérios do fenótipo de fragilidade. A associação entre variáveis categóricas foi testada por meio do teste qui-quadrado. Como todas as variáveis quantitativas contínuas tinham uma distribuição não normal, conforme avaliada com o teste Kolmogorov–Smirnov, suas medianas (intervalos interquartis, IQR) foram comparadas entre as categorias da variável dependente usando o teste Kruskal–Wallis ou o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. As variáveis independentes foram analisadas segundo sua associação com a presença de pré-fragilidade e fragilidade. Variáveis com $p \leq 0,05$ na análise bivariada foram incluídas em modelos de regressão logística multinomial estratificados por gênero e ajustados para idade, escolaridade e classe econômica. O *odds ratio* (OR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram estimados para as variáveis independentes que permaneceram no modelo final após

o processo de seleção *backward stepwise*. A prevalência de cada critério do fenótipo de fragilidade também foi calculada para pré-frágeis e frágeis e estratificada por gênero, faixa etária, escolaridade e classe econômica. Nessas análises, o teste qui-quadrado também foi aplicado para detectar diferenças na proporção de indivíduos que atenderam ao critério em cada subgrupo. Gráficos radiais foram utilizados para representar a frequência de cada critério entre pré-frágeis e frágeis, segundo gênero e faixa etária.

O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. Todas as análises foram realizadas usando o programa de computador IBM SPSS Statistics 28.0.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados de cada paciente teve a duração aproximada de 20 minutos, iniciando-se com a apresentação dos pesquisadores, dos objetivos da pesquisa e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C). O estudo foi cadastrado na plataforma da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e responde pelo Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 17961119.9.0000.5231 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), no Parecer nº 3.558.689, de 06 de setembro de 2019 (Anexo A).

Ao término da coleta de dados os indivíduos receberam orientações sobre os resultados dos seus testes físicos e sobre ações para melhoria de sua condição geral.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Do total de 670 indivíduos pesquisados, 299 foram abordados entre 01.11.2019 e 27.03.2020, período que antecedeu a detecção dos primeiros casos de covid-19 no município de Londrina, e 371 foram entrevistados entre 17.09.2020 e 01.11.2021. Quanto ao local de atendimento, 518 (77,3%) faziam acompanhamento no CR e 152 (22,7%) no ambulatório de infectologia do AEHU da UEL. A maioria dos indivíduos residia em Londrina (66,6%) e não morava sozinha (69,4%). A faixa etária predominante foi de 50 a 59 anos (60,0%). Em relação à capacidade funcional, 98,8% e 94,3% eram totalmente independentes para as atividades básicas de vida diária e para atividades instrumentais da vida diária, respectivamente. A transmissão sexual heterossexual foi a principal via de aquisição do vírus para a maioria dos pesquisados (79,0%). Dislipidemia foi a comorbidade mais prevalente (67,2%), 44,8% dos indivíduos tinham duas ou mais comorbidades e 11,3% usavam cinco ou mais medicamentos além da TARV.

6.2 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados da tese descritos nesta seção foram estruturados em dois artigos de caráter transversal. O primeiro artigo analisou a prevalência e os fatores associados à fragilidade em PVHIV segundo o gênero. O segundo analisou a prevalência de cada componente do fenótipo de fragilidade e variáveis associadas.

6.3 ARTIGO 1: FRAILITY AND PREFRAILITY IN PEOPLE 50 YEARS OR OLDER LIVING WITH HIV: A GENDER PERSPECTIVE¹

Abstract

Objective: To estimate prefrailty and frailty prevalence and associated factors in people living with HIV (PLHIV) from a gender perspective.

Design: Cross-sectional study on PLHIV at specialized public health centers in a municipality in southern Brazil.

Methods: Data were obtained from individuals aged ≥ 50 years who were using antiretroviral therapy (ART) and with an undetectable viral load through personal interviews, clinical evaluations and medical records. Frailty and prefrailty were identified with the Fried Frailty Phenotype tool. Multinomial regression models adjusted for age, educational level and economic class were performed, and the associated factors were selected through the backward stepwise method.

Results: Among 373 men and 297 women included, the prevalence of frailty and prefrailty was higher for women (16.2% and 56.2%, respectively) than for men (11.5% and 46.4%, respectively). Multimorbidity, depression, subjective cognitive complaints, and the Mini Mental State Exam score were associated ($p \leq 0.05$) with frailty for both genders. However, while smoking (OR=3.66; 95%CI: 1.58; 8.48) and a history of low adherence to ART (OR=3.10; 95%CI: 1.33; 7.23) were associated with frailty in men, depression (OR=3.39; 95%CI: 1.36; 8.44) and the absence of functional dentition (OR=3.77; 95%CI: 1.36; 10.43) were associated with frailty in women.

Conclusions: This study adds self-reported cognitive complaints as a potential predictor of frailty in both genders, in addition to supporting the known deleterious effect of multimorbidity on frailty in adults living with HIV. Furthermore, it suggests that other possible predictors, such as depression, oral health status, and adherence to ART, may be gender specific.

Keywords: HIV; aging; frailty; gender; subjective cognitive complaints; oral health.

¹ Artigo submetido ao periódico HIV Medicine.

Introduction

Frailty is one of the most common geriatric syndromes that can affect people living with HIV (PLHIV) and has received the most attention in recent years [1, 2]. Its presence is an important predictor of comorbidities and mortality among PLHIV [3, 4]. Most of the studies on the available evidence on the prevalence of frailty/prefrailty in PLHIV proceed from high-income countries [5, 6], although some relevant studies on frailty in PLHIV have also been conducted in Brazil [7-9]. A recent systematic review of studies in PLHIV aged ≥ 50 years revealed a pooled prevalence of 10.9% for frailty and 47.2% for prefrailty [6], underscoring the critical role that these conditions suppose for this specific and growing population. Deepening on this topic, in particular, is still required in developing countries to help the development of strategies to handle this significant issue by public health services.

In terms of possible predictors of frailty in PLHIV, in addition to age, additional characteristics such as gender, poor educational and socioeconomic level, depression, chronic pain, and other comorbidities have been linked to this geriatric syndrome; moreover, some HIV-related conditions were also associated with frailty, such as age at diagnosis, CD4 parameters, and antiretroviral treatment (ART) [10,11]. It is specifically noteworthy that frailty has been more frequently identified in women than in men living with HIV [2, 7, 12, 13]. In addition, considering the differences between men and women in terms of body composition, physiology of aging, prevalence and clinical course of comorbidities, self-care, and use of health services, it is reasonable to consider that the factors associated with frailty differ between men and women [14]. To date, however, the results of the few studies exploring possible gender differences in frailty and prefrailty in PLHIV reported are mixed [12, 13, 15, 16].

Thus, a study with a sufficient sample size is still needed to provide data on the prevalence and factors associated with prefrailty and frailty in each gender. Therefore, the objective of this study was to analyze with a gender perspective the prevalence and factors associated with prefrailty/frailty in PLHIV assisted in public services of specialized care in a municipality in southern Brazil.

Methods

Type of study and population

This is a cross-sectional study carried out in the only two public services specialized in HIV/AIDS care located in Londrina, a large municipality in the southern region of Brazil, from November 1, 2019 to March 27, 2020 and from September 28, 2020 to November 1, 2021. Among the 783 PLHIV aged ≥ 50 years with an undetectable viral load and receiving healthcare attention, 108 were not located in three different attempts, and five refused to participate. Therefore, a total of 670 individuals were analyzed in the present study, which corresponds to 85.6% of all eligible individuals where the study took place.

The inclusion criteria for this study were age ≥ 50 years, diagnosed with HIV, using ART for at least two years, with an undetectable viral load (<40 copies/ml) in the last six months and clinical stability, that is, without opportunistic disease activity and with no severe cognitive or psychiatric disorders or with motor sequelae that would make it difficult to perform the data collection procedures.

The study was approved by the Ethics Committee for Research Involving Human Beings of the State University of Londrina, report CAAE nº 17961119.9.0000.5231. The objectives of the study were explained to the participants, and they were given medical counseling on their clinical condition when necessary. Written informed consent was obtained from all participants.

Data collection

Data were collected through personal interviews, clinical evaluations, and medical record reviews by an infectologist and two resident physicians. Additional information was obtained from national control tests and ART dispensation. Sociodemographic, behavioral, clinical, biochemical, and anthropometric data were collected, including a basic oral exam. Weight and height were measured using digital scales to calculate BMI. The physicians performed the basic oral exam in a well-lit environment after removing removable dentures using a spatula. The number of teeth, regardless of their condition, was also recorded.

Study variables

Dependent variable: frailty and prefrailty

The five Fried Frailty Phenotype criteria [17] were used to identify frailty status: i) Unintentional weight loss: scored individuals who reported unintentional weight loss >4.5 kg or $\geq 5\%$ of body weight in the last year; ii) Exhaustion: assessed by applying two questions from the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) [18]: “How often, in the last week, did you feel that everything you did required a lot of effort or that you could not do anything”, and “How often, in the last week, did you feel felt discouraged”; those who reported feeling this way sometimes (3 to 4 days) or most of the time (5 to 7 days) in relation to at least one of the questions scored in this criterion; iii) Weakness: assessed by the average obtained from three values of grip strength (kgf) of the dominant hand using the Saehan® dynamometer; the results were adjusted for gender and BMI stratified into quartiles considering the cutoff points recommended for men and women [17]; iv) Slowness (or slow gait): evaluated by the time (seconds) spent to walk a distance of 4.6 meters on flat ground for a total of 8.6 meters, discounting two meters of acceleration (in the beginning of the test) and slowdown (at the end of the test); the value achieved was adjusted for gender and height (cm) as recommended [17]; and v) Low physical activity: evaluated using the Minnesota Questionnaire of Physical Activities, Sports and Leisure (translated and adapted version for Portuguese) [19]; weekly caloric expenditure obtained from the self-reported physical activities was stratified by gender, with men and women with weekly caloric expenditure <383 Kcal and <270 Kcal, respectively, scoring on this criterion.

Individuals with no criteria were classified as robust, those with one or two criteria were considered prefrail, and those with three or more criteria were considered frail [17].

Independent variables

The following sociodemographic and behavioral characteristics were assessed and considered in the analyses as independent variables: skin color (white vs. nonwhite); marital status (living with vs. living without an intimate partner); tobacco smoking status (smoker vs. nonsmoker or ex-smoker [>1 year without

smoking]); consumption of alcoholic beverages (regular [intake on ≥ 3 days/week] vs. irregular consumption); and current use of illicit drugs (yes vs. no).

Multimorbidity was defined as the presence of ≥ 2 of the following comorbidities: diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease (stroke, coronary artery disease, and congestive heart failure), hypertension, chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), thyroid diseases, and chronic pain. Depression diagnosed by a physician was considered separately. For subjective cognitive screening, three questions proposed in the Guidelines European AIDS Clinical Society for Initial Screening for HIV-Associated Neurocognitive Disorders were used [20]. Those who answered yes to at least one of these questions were considered to have a subjective cognitive complaint. For objective cognitive assessment, the Mini Mental State Examination (MMSE) [21] was administered. Removable prostheses (yes vs. no) and functional dentition (≥ 20 teeth) [22] were also considered for oral health.

Finally, the following variables related to HIV were considered: time of diagnosis (years), AIDS history (yes vs. no), current CD4+ cell counts (cell/ μL), CD4+ cell nadir (< 200 vs. ≥ 200), CD4+/CD8+ ratio, time on antiretroviral therapy (years), history of poor adherence to ART (irregular use or abandonment of ART registered in the medical records) and number of ART regimens (≥ 5 vs. < 5).

Confounding variables

Information on the following sociodemographic characteristics was obtained and considered confounding variables: age (years); level of education (lower, ≤ 3 years of study vs. higher, > 3 years of study); and economic classification, based on the Brazilian Association of Research Companies (ABEP), through the Brazilian Economic Classification Criteria [23] with stratification into classes A, B or C (high or intermediate economic condition) and D and E (low or very low economic condition).

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to characterize the sample according to the frailty phenotype into robust, prefrail and frail. The association among categorical variables was tested using the chi-square test. Because all quantitative continuous

variables had a nonnormal distribution as assessed with the Kolmogorov–Smirnov test, their medians (interquartile ranges, IQR) were compared across the categories of the dependent variable using the Kruskal–Wallis test for nonparametric variables. The independent variables were analyzed according to their association with the presence of prefrailty and frailty. Variables with a $p \leq 0.05$ in the bivariate analysis were included in multinomial logistic regression models stratified by gender and adjusted (forced entry into the model) for age, level of education, and economic class. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval were estimated for those independent variables that remained in the final model after the stepwise backward selection process. The significance level adopted for all tests was 5%. All analyses were performed using the computer program IBM SPSS Statistics 28.0.

Results

A total of 670 individuals were included in this study. The sociodemographic and lifestyle characteristics are presented for men in **Table 1** and for women in **Table 2**. Likewise, the characteristics related to HIV can be found in **Table 3** for men and **Table 4** for women. Of the total number of individuals assessed, 13.6% were frail, 50.7% were prefrail and 35.7% were robust. Among 373 (55.7%) men with a median (IQR) age of 57 (53; 63) years, the prevalence of frailty was 11.5% and that of prefrailty was 46.4% (**Table 1**). When analyzed according to the presence of frailty, it was observed that men with this condition more frequently had low socioeconomic level ($p=0.050$), low educational level ($p=0.011$), smoked tobacco ($p=0.002$), had multimorbidity ($p=0.001$), depression ($p=0.050$) and subjective cognitive complaint ($p < 0.001$) compared to the robust group. In addition, men with frailty were older ($p=0.015$), had lower BMI ($p=0.017$) and had lower MMSE scores ($p < 0.001$) than the robust men (**Table 1**). In regard to HIV-related variables, frail men had been diagnosed longer ($p=0.044$) and had a history of low adherence to ART ($p < 0.001$) than robust men (**Table 3**).

Of the 297 (44.3%) women included in the study, for whom the median age was 58 (53; 63) years, the prevalence of frailty was 16.2% and that of prefrailty was 56.2% (**Table 2**). Considering the sociodemographic and health factors associated with frailty, it was observed that, compared to robust women, frail women

more frequently had lower educational level ($p=0.007$), lower economic class ($p=0.002$), morbidity ($p < 0.001$), depression ($p=0.030$), subjective cognitive complaints ($p=0.001$), and lower MMSE score ($p < 0.001$). In addition, the use of removable prostheses ($p=0.005$) and the absence of functional dentition ($p < 0.001$) were also more frequent in frail women than in robust women. Among HIV-related factors, only age at diagnosis ≥ 50 years was associated with frailty ($p=0.042$) in women (**Table 4**).

The results of the multiple regression analyses adjusted for age, educational level and economic class are presented separately for men and women in **Table 5**.

For men, smoking (OR=3.66; 95%CI: 1.58; 8.48), multimorbidity (OR=2.70; 95%CI: 1.17; 6.18), subjective cognitive complaints (OR=16.53; 95%CI: 5.20; 52.53), MMSE score (OR=0.80; 95%CI: 0.68; 0.93) and history of low ART adherence (OR=3.10; 95%CI: 1.33; 7.23) were associated with an increased likelihood of frailty. Factors associated with prefrailty in the male gender were depression (OR=2.86; 95%CI: 1.20; 6.84), subjective cognitive complaints (OR=4.66; 95%CI: 1.71; 12.72) and low ART adherence (OR=2.11; 95%CI: 1.25; 3.57) (**Table 5**).

Among women, similar to what was seen in men, multimorbidity (OR=4.76; 95%CI: 1.89; 11.98), subjective cognitive complaint (OR=4.57; 95%CI: 1.75; 11.91) and the MMSE score (OR=0.80; 95%CI: 0.67; 0.96) were also associated with frailty. In addition, women who had depression (OR=3.39; 95%CI: 1.36; 8.44) or the absence of functional dentition (OR=3.77; 95%CI: 1.36; 10.43) were more likely to have frailty. Among the factors related to prefrailty in women, subjective cognitive complaints (OR=3.22; 95%CI: 1.53; 6.78) and the absence of functional dentition (OR=2.04; 95%CI: 1.11; 3.75) were significantly associated (**Table 5**).

Discussion

In this study, the general prevalence of frailty and prefrailty was 13.6% and 50.7%, respectively. Gender-specific analyses showed that these prevalences (i.e., of frailty and prefrailty) were higher for women (16.2% and 56.2%, respectively) than

for men (11.5% and 46.4%, respectively). Among the independent variables studied, multimorbidity, subjective cognitive complaints, and the MMSE score were associated with frailty for both genders. Furthermore, gender differences were detected in the potential risk factors for frailty and prefrailty. Specifically, while tobacco smoking and a history of poor adherence to ART were associated with frailty only in men, depression and the absence of functional dentition were associated with frailty only in women.

This study corroborates previous research in PLHIV that observed that frailty is more prevalent in women than in men [2, 7, 12, 13]. Despite the growing literature on frailty in PLHIV [2], few studies present balanced samples by gender that allow for robust statistical analyses regarding risk factors stratified by gender [6].

However, several studies have demonstrated that there are gender differences among PLHIV, and these differences may help explain the higher prevalence of frailty in women. Older women living with HIV have a higher burden of non-AIDS comorbidities [24, 25], worse physical function [26, 27], and poorer quality of life than men living with HIV [26]. Furthermore, unlike in men, in whom the presence of HIV in reservoirs decreases with age, viral replication increases after menopause in women [28]. In turn, chronic viral activation and the consequent sustained inflammatory process are factors implicated in the genesis of frailty in PLHIV [11].

Among the few studies stratified by gender [12, 13, 15, 16], only Blanco et al. [16] detected differences in frailty predictors between men and women living with HIV. Specifically, they found that the increased level of C-reactive protein was a predictor of frailty and prefrailty for both genders, but with an odds ratio almost three times higher in women than in men [16]. Furthermore, a higher Veterans Aging Cohort Study (VACS) index score and the occurrence of falls were risk factors for frailty/prefrailty in men, while a history of AIDS and menopause were associated with frailty/prefrailty in women [16].

Among the risk factors associated with frailty and prefrailty in this study, subjective cognitive complaints and the absence of functional dentition have not yet been described as being associated with frailty in PLHIV.

Multimorbidity is more prevalent among PLHIV than in the general elderly population and is a strong predictor of frailty in PLHIV [29]. Multimorbidity among PLHIV using ART in Brazil has been growing, and women represent a higher risk group for this condition [25]. Among the participants of this research, the prevalence of multimorbidity was higher in women (55.6%) than in men (36.2%), being a risk factor for frailty in both genders, but with a 2-fold greater odds ratio for women than for men.

Depression is the most prevalent neuropsychiatric illness among PLHIV, and its rate is higher than that in the general population [30]. In addition, it is more prevalent among women than men [30] and has often been linked to frailty in PLHIV [9, 12, 31]. In the present study, a previous diagnosis of depression was a risk factor for prefrailty in men and for frailty in women.

Smoking is a risk factor for frailty in the general geriatric population and among PLHIV [32]. The global prevalence of active smoking in PLHIV on antiretroviral therapy is 36.1% [33]. Prevalence is increased in higher- than in lower-income countries and in men than in women [33]. Current smokers in this study accounted for 29.5% of men and 21.9% of women, but the association with frailty was verified only among men.

PLHIV can have neurological complications known as HIV-associated neurocognitive disorders (HANDs) [34]. HAND has been associated with frailty phenotype in PLHIV [35]. The European AIDS Clinical Society recommends rapid screening for HAND as part of routine care for at-risk PLHIV [20]. Screening using simple questions allows the assessment of subjective cognitive complaints. In PLHIV, subjective cognitive complaints have been associated with age, drug and alcohol use, and psychiatric symptoms such as depression [36]. In elderly people from the general population, subjective cognitive decline is a factor independently associated with prefrailty and frailty [37]. PLHIV have an almost five times greater risk of subjective cognitive impairment than uninfected people [38]. In this study, a lower MMSE score was related to frailty in both men and women. In turn, subjective cognitive complaints were a risk factor for both prefrailty and frailty in both genders, although gender differences were observed, possibly due to the wide confidence intervals, especially in men.

In the general population, individuals with ≤ 20 teeth, with or without the use of dentures, are more likely to be prefrail or frail [39]. In Brazil, it is common for the adult population, including PLHIV, to seek dental care late, mainly due to pain, which in general leads to tooth loss [40]. Among PLHIV, individuals with depression showed worse oral health indicators than those without this mental disease, with women having significantly more tooth loss than men [40]. In the present study, in which depression was associated with prefrailty in men and frailty in women, the absence of functional dentition (≤ 20 teeth) had a high prevalence both among men (57.6%) and in women (65.0%), but it was associated with frailty and prefrailty only among women.

Previous studies with PLHIV have suggested that frailty is associated with several factors specific to HIV infection and ART [10]. In contrast, in line with other studies [12, 41, 42], in this study, we found that parameters linked to CD4+ cells were not associated with frailty. This was not surprising, as the study population consisted of individuals on regular ART, with an undetectable viral load and no active opportunistic disease. As noted by Yeoh et al. [43], CD4+ cell count remains an important marker of immune health but may be less useful in predicting frailty in PLHIV on ART. Additionally, although gender differences were observed in the prevalence of other characteristics of HIV infection and ART in our results, only a history of low adherence to ART remained associated with frailty and prefrailty among men. In fact, early and regular use of ART is associated with a lower risk of developing frailty among PLHIV [11, 44].

More than half of the studied population was prefrail, and four of the seven factors related to frailty were also associated with prefrailty. Prefrailty is an intermediate stage of the frailty phenotype and represents a window of opportunity for early intervention on potential risk factors to avoid or delay frailty and improve quality of life in PLHIV [5].

This study has some limitations. The first limitation is the cross-sectional study design, which does not allow us to conclude on the existence of a causal association between the studied factors and frailty or prefrailty. Second, although the sample size is large and represents 85% of all PLHIV assisted in a large Brazilian city, we cannot infer that the results apply to all PLHIV ≥ 50 years old in the country.

Third, some factors associated with frailty were self-reported, such as smoking, alcohol and drug consumption, and are subject to possible information bias. Finally, for the assessment of cognitive status, the subjective assessment was based on three simple questions instead of using a validated questionnaire. Moreover, although the MMSE is massively used in epidemiological studies, it is subject to classification errors in specific populations such as PLHIV. However, it is noteworthy that most health variables were obtained in clinical evaluation by physicians and from registers in the patient's clinical history. In addition, in an unprecedented way, the study sheds light on the possible role of the absence of functional dentition as a risk factor for frailty in PLHIV, especially in women.

In conclusion, in addition to confirming the harmful role of multimorbidity and tobacco smoking for frailty in PLHIV, the present findings add subjective cognitive complaints as a potential predictor of this condition in both genders. Furthermore, other potential predictors may be gender specific, such as depression, oral health condition, and adherence to ART. The assessment of subjective cognitive complaints through simple questions, in addition to a basic assessment of the oral health condition, may be useful as screening tools for a more refined investigation of frailty in day-to-day outpatient care for PLHIV. Finally, future cohort studies are required to deepen the understanding of the potential predictors of frailty, considering the possible existence of gender-specific factors, such as those identified in the present findings.

REFERENCES

1. Cesari M, Marzetti E, Canevelli M, Guaraldi G. **Geriatric syndromes: How to treat.** *Virulence* 2017; **8**(5):577-585.
2. Inceer M, Brouillette MJ, Fellows LK, Morais JA, Harris M, Smaill F, *et al.* **Factors partitioning physical frailty in people aging with HIV: A classification and regression tree approach.** *HIV Med* 2022; **23**(7):738-749.
3. Verheij E, Kirk GD, Wit FW, van Zoest RA, Verboeket SO, Lemkes BA, *et al.* **Frailty Is Associated With Mortality and Incident Comorbidity Among Middle-Aged Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Participants.** *J Infect Dis* 2020; **222**(6):919-928.
4. Liu S, Yan Q, Jiang Y, Xiao M, Zhao J, Wang Y, *et al.* **The Impact of Frailty on All-Cause Mortality in Patients with HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2022; **38**(9):692-699.
5. Jones HT, Levett T, Barber TJ. **Frailty in people living with HIV: an update.** *Curr Opin Infect Dis* 2022; **35**(1):21-30.
6. Yamada Y, Kobayashi T, Condo A, Sangarlangkarn A, Ko F, Taniguchi Y, *et al.* **Prevalence of Frailty and Prefrailty in People With Human Immunodeficiency Virus Aged 50 or Older: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Open Forum Infect Dis* 2022; **9**(5):ofac129.
7. Zeballos D, Lins L, Brites C. **Frailty and Its Association with Health Related Quality of Life in Older HIV Patients, in Salvador, Brazil.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019; **35**(11-12):1074-1081.
8. Montaña-Castellón I, Zeballos D, Gutiérrez-Peredo G, Netto E, Brites C. **High Prevalence of Frailty and Prefrailty Status in Brazilian Patients Living with HIV.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2021; **37**(5):335-342.
9. Araujo RA, Amaral S, Tolentino A, Zeballos D, Montaña I, Souza LS, *et al.* **Low Quality of Life, Falls, and Pre-Frailty are Associated with Depressive Symptoms in Virologically Suppressed PLWHIV in Salvador, Brazil.** *AIDS Behav* 2022; **26**(2):397-406.
10. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, *et al.* **Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection.** *J Infect Dis* 2014; **210**(8):1170-9.
11. Kehler DS, Milic J, Guaraldi G, Fulop T, Falutz J. **Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management.** *BMC Geriatr* 2022; **22**(1):919.

12. Paul RH, Cooley SA, Garcia-Egan PM, Ances BM. **Cognitive Performance and Frailty in Older HIV-Positive Adults.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **79**(3):375-380.
13. Morgello S, Gensler G, Sherman S, Ellis RJ, Gelman BB, Kolson DL, *et al.* **Frailty in medically complex individuals with chronic HIV.** *AIDS* 2019; **33**(10):1603-1611.
14. Park C, Ko FC. **The Science of Frailty: Sex Differences.** *Clin Geriatr Med* 2021; **37**(4):625-638.
15. Bregigeeon S, Galinier A, Zaegel-Faucher O, Cano CE, Obry V, Laroche H, *et al.* **Frailty in HIV infected people: a new risk factor for bone mineral density loss.** *AIDS* 2017; **31**(11):1573-1577.
16. Blanco JR, Barrio I, Ramalle-Gómara E, Beltran MI, Ibarra V, Metola L, *et al.* **Gender differences for frailty in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy and with an undetectable viral load.** *PLoS One* 2019; **14**(5):e0215764.
17. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* **Frailty in older adults: evidence for a phenotype.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**(3):M146-56.
18. Batistoni SS, Neri AL, Cupertino AP. **Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly.** *Rev Saude Publica* 2007; **41**(4):598-605.
19. Lustosa LP, Pereira DS, Dias RC, Britto RR, Parentoni NA, Pereira LSM. **Translation and cross-cultural adaptation of the Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire in the elderly.** *Geriatr Gerontol* 2011; **5**(2): 57-65.
20. European AIDS Clinical Society/EACS. Portuguese version. Available in: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0-portuguese.pdf>. Accessed November, 2019.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". **A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975; **12**(3):189-98.
22. Peres MA, Barbato PR, Reis SC, Freitas CH, Antunes JL. **Tooth loss in Brazil: analysis of the 2010 Brazilian Oral Health Survey.** *Rev Saude Publica* 2013; **47** Suppl 3:78-89.
23. Brazilian Association of Research Companies (ABEP) – Brazil economic classification criteria 2019. Available in: https://www.abep.org/codigosguias/ABEP_CCEB.pdf. Accessed Sep 05, 2019.

24. Palella FJ, Hart R, Armon C, Tedaldi E, Yangco B, Novak R, *et al.* **Non-AIDS comorbidity burden differs by sex, race, and insurance type in aging adults in HIV care.** *AIDS* 2019; **33**(15):2327-2335.
25. Castilho JL, Escuder MM, Veloso V, Gomes JO, Jayathilake K, Ribeiro S, *et al.* **Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil.** *J Int AIDS Soc* 2019; **22**(1):e25233.
26. Brañas F, Sánchez-Conde M, Carli F, Menozzi M, Raimondi A, Milic J, *et al.* **Sex Differences in People Aging With HIV.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; **83**(3):284-291.
27. Erlandson KM, Langan S, Lake JE, Sun J, Sharma A, Adrian S, *et al.* **Differences in Muscle Quantity and Quality by HIV Serostatus and Sex.** *J Frailty Aging* 2022; **11**(3):309-317.
28. Gianella S, Rawlings SA, Dobrowolski C, Nakazawa M, Chaillon A, Strain M, *et al.* **Sex Differences in Human Immunodeficiency Virus Persistence and Reservoir Size During Aging.** *Clin Infect Dis* 2022; **75**(1):73-80.
29. Lorenz DR, Mukerji SS, Misra V, Uno H, Gelman BB, Moore DJ, *et al.* **Multimorbidity networks associated with frailty among middle-aged and older people with HIV.** *AIDS* 2021; **35**(15):2451-2461.
30. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. **Depression in HIV infected patients: a review.** *Curr Psychiatry Rep* 2015; **17**(1):530.
31. Wulunggono W, Yuniastuti E, Shatri H, Wahyudi ER, Ophinni Y. **Frailty among HIV-1 Infected Adults under Antiretroviral Therapy in Indonesia.** *Curr HIV Res* 2019; **17**(3):204-213.
32. Crane HM, Ruderman SA, Whitney BM, Nance RM, Drumright LN, Webel AR, *et al.* **Associations between drug and alcohol use, smoking, and frailty among people with HIV across the United States in the current era of antiretroviral treatment.** *Drug Alcohol Depend* 2022; **240**:109649.
33. Ale BM, Amahowe F, Nganda MM, Danwang C, Wakaba NN, Almuwallad A, *et al.* **Global burden of active smoking among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis.** *Infect Dis Poverty* 2021; **10**(1):12.
34. Clifford DB, Ances BM. **HIV-associated neurocognitive disorder.** *Lancet Infect Dis* 2013; **13**(11):976-86.
35. Zamudio-Rodríguez A, Belaunzarán-Zamudio PF, Sierra-Madero JG, Cuellar-Rodríguez J, Crabtree-Ramírez BE, Alcalá-Zermeno JL, *et al.* **Association Between Frailty and HIV-Associated Neurodegenerative Disorders Among**

- Older Adults Living with HIV.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018; **34**(5):449-455.
36. Bryant VE, Fieo RA, Fiore AJ, Richards VL, Porges EC, Williams R, *et al.* **Subjective Cognitive Complaints: Predictors and Health Outcomes in People Living with HIV.** *AIDS Behav* 2022; **26**(4):1163-1172.
37. Hsieh TJ, Chang HY, Wu IC, Chen CC, Tsai HJ, Chiu YF, *et al.* **Independent association between subjective cognitive decline and frailty in the elderly.** *PLoS One.* 2018; **13**(8):e0201351.
38. Sheppard DP, Woods SP, Massman PJ, Gilbert PE. **Frequency and Correlates of Subjective Cognitive Impairment in HIV Disease.** *AIDS Behav* 2019; **23**(3):617-626.
39. Zhang Y, Ge M, Zhao W, Hou L, Xia X, Liu X, *et al.* **Association Between Number of Teeth, Denture Use and Frailty: Findings from the West China Health and Aging Trend Study.** *J Nutr Health Aging* 2020; **24**(4):423-428.
40. Soares GB, Garbin CA, Moimaz SA, Garbin AJ. **Oral health status of people living with HIV/AIDS attending a specialized service in Brazil.** *Spec Care Dentist* 2014; **34**(4):176-84.
41. Petit N, Enel P, Ravoux I, Darque A, Baumstarck K, Bregigeeon S, Retornaz F; Visage group. **Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients.** *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**(6):e9852.
42. Allavena C, Blain H, Abulizi X, Slama L, Katlama C, Delobel P, *et al.* **Prevalence and risk factors of frailty among adults living with HIV aged 70 years or older.** *AIDS* 2022; **37**(1):183–9.
43. Yeoh HL, Cheng A, Palmer C, Crowe SM, Hoy JF. **Frailty in men living with HIV: a cross-sectional comparison of three frailty instruments.** *Antivir Ther* 2018; **23**(2):117-127.
44. Olivieri-Mui B, Wilson I, Shi S, Montano M, McCarthy EP, Oh G, *et al.* **Conditions Associated with Nonadherence to Antiretroviral Therapy Among Older People with HIV: The Importance of Frailty.** *AIDS Patient Care STDS* 2022; **36**(6):226-235.

Table 1. Sociodemographic, lifestyle and health characteristics of male participants living with HIV according to frailty phenotype. Values indicate n (%), except when indicated median (interquartile range, IQR).

Characteristic	Total	Robust	Prefrail	Frail	<i>p</i>
Total	373 (100.0)	157 (42.1)	173 (46.4)	43 (11.5)	
Age (y), median (IQR)	57 (53; 63)	56 (53; 62) ^a	58 (54; 63) ^b	59 (55; 65) ^b	0.015
Low socioeconomic level	65 (17.4)	20 (12.7)	33 (19.1)	12 (27.9)	0.050
Low educational level	58 (15.5)	18 (11.5)	27 (15.6)	13 (30.2)	0.011
White skin color	264 (70.8)	106 (67.5)	125 (72.3)	33 (76.7)	0.421
Living with intimate partner	184 (49.3)	80 (51.0)	84 (48.6)	20 (46.5)	0.842
Tobacco smoker	110 (29.5)	37 (23.6)	51 (29.5)	22 (51.2)	0.002
Alcoholic beverages drinker	141 (37.8)	65 (41.4)	62 (35.8)	14 (32.6)	0.438
Current illicit drugs user	20 (5.4)	8 (5.1)	7 (4.0)	5 (11.6)	0.140
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	24.9 (22.4; 27.5)	25.2 (23.1; 27.5) ^a	24.9 (22.0; 27.6) ^a	22.5 (19.7; 26.4) ^b	0.017
Multimorbidity (≥2 chronic disease)	135 (36.2)	43 (27.4)	68 (39.3)	24 (55.8)	0.001
Diabetes	72 (19.3)	24 (15.3)	37 (21.4)	11 (25.6)	0.202
Dyslipidemia	230 (61.7)	96 (61.1)	110 (63.6)	24 (55.8)	0.634
Cardiovascular disease	27 (7.2)	5 (3.2)	14 (8.1)	8 (18.6)	0.002
Hypertension	119 (31.9)	47 (29.9)	53 (30.6)	19 (44.2)	0.183
Chronic kidney disease	15 (4.0)	5 (3.2)	6 (3.5)	4 (9.3)	0.171
COPD	5 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (7.0)	0.003
Chronic pain	22 (5.9)	1 (0.6)	10 (5.8)	11 (25.6)	<0.001
Thyroid diseases	16 (4.3)	4 (2.5)	10 (5.8)	2 (4.7)	0.348
Depression	37 (9.9)	9 (5.7)	21 (12.1)	7 (16.3)	0.050
Subjective cognitive complaints	51 (13.7)	5 (3.2)	27 (15.6)	19 (44.2)	<0.001
MMSE, median (IQR)	28 (26; 29)	28 (27; 29) ^a	28 (26.5; 29) ^a	26 (23; 28) ^b	<0.001
Use of dental prosthesis	154 (41.3)	58 (36.9)	78 (45.1)	18 (41.9)	0.323
Absence of functional dentition	215 (57.6)	81 (51.6)	106 (61.3)	28 (65.1)	0.118

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IQR: interquartile range; MMSE: Mini-Mental State Examination. Different letters indicate statistically significant ($p \leq 0.05$) differences in median (IQR) between categories of frailty phenotype. Ps were obtained through the chi-square test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variables.

Table 2. Sociodemographic, lifestyle and health characteristics of female participants living with HIV according to frailty phenotype. Values indicate n (%), except when indicated median (interquartile range, IQR).

Characteristic	Total	Robust	Prefrail	Frágil	<i>p</i>
Total	297 (100.0)	82 (27.6)	167 (56.2)	48 (16.2)	
Age (y), median (IQR)	58 (53; 63)	57 (53; 62) ^a	57 (53; 64)	61 (54; 65) ^b	0.080
Low socioeconomic level	69 (23.2)	10 (12.2)	42 (25.1)	17 (35.4)	0.007
Low educational level	74 (24.9)	10 (12.2)	45 (26.9)	19 (39.6)	0.002
White skin color	205 (69.0)	53 (64.6)	122 (73.1)	30 (62.5)	0.227
Living with intimate partner	102 (34.3)	34 (41.5)	57 (34.1)	11 (22.9)	0.099
Tobacco smoker	65 (21.9)	16 (19.5)	35 (21.0)	14 (29.2)	0.398
Alcoholic beverages drinker	37 (12.5)	8 (9.8)	26 (15.6)	3 (6.3)	0.155
Current illicit drugs user	4 (1.3)	2 (2.4)	1 (0.6)	1 (2.1)	0.441
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	25.8 (23.1; 29.9)	25.2 (22.1; 28.3) ^a	25.8 (23.6; 29.9)	26.8 (21.5; 35.8) ^b	0.087
Multimorbidity (≥2 chronic disease)	165 (55.6)	35 (42.7)	92 (55.1)	38 (79.2)	<0.001
Diabetes	51 (17.2)	8 (9.8)	30 (18.0)	13 (27.1)	0.038
Dyslipidemia	220 (74.1)	60 (73.2)	121 (72.5)	39 (81.3)	0.461
Cardiovascular disease	31 (10.4)	5 (6.1)	15 (9.0)	11 (22.9)	0.007
Hypertension	126 (42.4)	26 (31.7)	72 (43.1)	28 (58.3)	0.012
Chronic kidney disease	16 (5.4)	3 (3.7)	9 (5.4)	4 (8.3)	0.523
COPD	9 (3.0)	1 (1.2)	6 (3.6)	2 (4.2)	0.521
Chronic pain	54 (18.2)	8 (9.8)	28 (16.8)	18 (37.5)	<0.001
Thyroid diseases	35 (11.8)	8 (9.8)	19 (11.4)	8 (16.7)	0.484
Depression	80 (26.9)	17 (20.7)	43 (25.7)	20 (41.7)	0.030
Subjective cognitive complaints	83 (27.9)	11 (13.4)	53 (31.7)	19 (39.6)	0.001
MMSE, median (IQR)	28 (26; 29)	29 (27; 29) ^a	28 (26; 29) ^b	26 (23; 28) ^c	<0.001
Use of dental prosthesis	172 (57.9)	36 (43.9)	102 (61.1)	34 (70.8)	0.005
Absence of functional dentition	193 (65.0)	39 (47.6)	114 (68.3)	40 (83.3)	<0.001

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IQR: interquartile range; MMSE: Mini-Mental State Examination. Different letters indicate statistically significant ($p \leq 0.05$) differences in median (IQR) between categories of frailty phenotype. Ps were obtained through the chi-square test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variables.

Table 3. Characteristics of HIV infection and treatment of male participants living with HIV according to frailty phenotype. Values indicate n (%), except when indicated median (interquartile range, IQR).

Characteristic	Total	Robust	Prefrail	Frail	<i>p</i>
Age at diagnosis \geq 50 y	123 (33.0)	48 (30.6)	59 (34.1)	16 (37.2)	0.651
Time since HIV diagnosis (y), median (IQR)	13 (7; 20)	11 (6.5; 17) ^a	15 (6; 21)	14 (11; 23) ^b	0.044
AIDS history	241 (64.6)	110 (70.1)	106 (61.3)	25 (58.1)	0.159
Current CD4+ cell counts, median (IQR)	592 (440; 785)	590 (441; 810)	601 (449; 785)	573 (411; 730)	0.685
CD4+ cell nadir < 200	224 (60.1)	92 (58.6)	103 (59.5)	29 (67.4)	0.567
CD4+/CD8+ ratio, median (IQR)	0.6 (0.4; 0.9)	0.6 (0.4; 0.9)	0.6 (0.4; 0.8)	0.6 (0.4; 1.0)	0.733
Time on ART (y), median (IQR)	11 (6; 17)	10 (6; 15.5)	11 (5; 19)	12 (9; 20)	0.143
History of low adherence to ART	113 (30.3)	31 (19.7)	62 (35.8)	20 (46.5)	<0.001
Antiretroviral regimens \geq 5	57 (15.3)	16 (10.2)	33 (19.1)	8 (18.6)	0.066

ART: antiretroviral therapy; IQR: interquartile range. Different letters indicate statistically significant ($p \leq 0.05$) differences in median (IQR) between categories of frailty phenotype. *P*s were obtained through the chi-square test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variables.

Table 4. Characteristics of HIV infection and treatment of female participants living with HIV according to frailty phenotype. Values indicate n (%), except when indicated median (interquartile range, IQR).

Characteristic	Total	Robust	Prefrail	Frail	<i>p</i>
Age at diagnosis \geq 50 y	107 (36.0)	23 (28.0)	60 (35.9)	24 (50.0)	0.042
Time since HIV diagnosis (y), median (IQR)	12 (7; 20)	14 (7; 22)	12 (8; 21)	11 (5; 18)	0.210
AIDS history	160 (53.9)	45 (54.9)	86 (51.5)	29 (60.4)	0.538
Current CD4+ cell counts, median (IQR)	677 (468; 876)	648 (465; 838)	678 (483; 890)	684 (442; 849)	0.847
CD4+ cell nadir < 200	157 (52.9)	51 (62.2)	84 (50.3)	22 (45.8)	0.119
CD4+/CD8+ ratio, median (IQR)	0.7 (0.5; 1.1)	0.7 (0.5; 1.1)	0.7 (0.5; 1.1)	0.7 (0.5; 1.1)	0.942
Time on ART (y), median (IQR)	10 (5; 18.5)	11 (6; 20)	10 (6; 19)	8.5 (4; 14.8)	0.092
History of low adherence to ART	106 (35.7)	29 (35.4)	60 (35.9)	17 (35.4)	0.995
Antiretroviral regimens \geq 5	54 (18.2)	15 (18.3)	36 (21.6)	3 (6.3)	0.053

ART: antiretroviral therapy; IQR: interquartile range. Ps were obtained through the chi-square test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variable.

Table 5. Multinomial logistic regression models on the characteristics associated with prefrailty or frailty by gender.

Characteristic	Male		Female	
	Prefrailty	Frailty	Prefrailty	Frailty
Age (y) (forced entry into the model)	1.04 (1.00; 1.08)*	1.06 (0.99; 1.12)	1.00 (0.95; 1.05)	1.02 (0.96; 1.09)
Low socioeconomic level (forced entry into the model)	1.45 (0.75; 2.81)	1.37 (0.50; 3.76)	1.70 (0.75; 3.87)	1.63 (0.55; 4.88)
Low educational level (forced entry into the model)	1.35 (0.63; 2.89)	0.74 (0.20; 2.72)	1.78 (0.73; 4.36)	1.50 (0.47; 4.72)
Smoking status	1.40 (0.83; 2.36)	3.66 (1.58; 8.48)**	<i>Excluded in step1</i>	
Body mass index (kg/m ²)	<i>Excluded in step1</i>		<i>Not included</i>	
Multimorbidity (≥2 chronic disease)	1.56 (0.95; 2.56)	2.70 (1.17; 6.18)**	1.56 (0.88; 2.79)	4.76 (1.89; 11.98)***
Depression	2.86 (1.20; 6.84)*	3.21 (0.86; 11.98)	1.29 (0.65; 2.55)	3.39 (1.36; 8.44)**
Subjective cognitive complaints	4.66 (1.71; 12.72)**	16.53 (5.20; 52.53)***	3.22 (1.53; 6.78)**	4.57 (1.75; 11.91)**
MMSE	1.04 (0.93; 1.16)	0.80 (0.68; 0.93)**	0.95 (0.83; 1.10)	0.80 (0.67; 0.96)*
Absence of functional dentition	<i>Not included</i>		2.04 (1.11; 3.75)*	3.77 (1.36; 10.43)*
Use of dental prosthesis	<i>Not included</i>		<i>Excluded in step1</i>	
Age at diagnosis ≥50 y	<i>Not included</i>		<i>Excluded in step1</i>	
Time since HIV diagnosis (y)	<i>Excluded in step1</i>		<i>Not included</i>	
History of low adherence to ART	2.11 (1.25; 3.57)**	3.10 (1.33; 7.23)**	<i>Not included</i>	

ART: antiretroviral therapy; IQR: interquartile range; MMSE: Mini-Mental State Examination. Values are odds ratio (95% confidence interval) of prefrailty or frailty obtained through multinomial logistic regression models including all covariates with a $p \leq 0.05$ in bivariate analyses for each gender, selected with the backward stepwise method. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

6.4 ARTIGO 2: FRAILTY PHENOTYPE IN PEOPLE LIVING WITH HIV AGED 50 YEARS OR OLDER: THE ROLE OF LOW PHYSICAL ACTIVITY².

ABSTRACT

Objective: Frailty may prematurely affect people living with HIV (PLHIV). The Fried Frailty Phenotype, composed of five criteria, is one of the most commonly used instruments for its assessment. This study aimed to determine the prevalence of each of these criteria among PLHIV classified as prefrail and frail attending in a city in the southern region of Brazil.

Methods: This is a cross-sectional study with 670 individuals aged ≥ 50 years on antiretroviral therapy. The population was characterized according to sociodemographic, lifestyle, health, and HIV-related variables in total and in relation to each of the five criteria of the frailty phenotype.

Results: 50.7% of the individuals were prefrail and 13.6% were frail. A low level of physical activity was the most prevalent criterion (50.9%), followed by exhaustion (28.1%), weakness (24.0%), weight loss (6.6%), and slow gait (6.3%). Exhaustion, slow gait, and low level of physical activity were more prevalent among women ($p \leq 0.05$). A higher prevalence of weakness, slow gait, and low physical activity was observed among individuals aged ≥ 60 ($p \leq 0.05$). Except for weight loss, all other criteria were more prevalent among individuals with lower education. All criteria were more prevalent among individuals of lower socioeconomic status ($p \leq 0.05$).

Conclusions: A low physical activity was the component that most contributed to PLHIV being considered prefrail or frail. The prevalence and distribution of frailty phenotype components may vary between men and women living with HIV, and these differences should be considered in the approach to this population.

Keywords: HIV; aging; frailty; phenotype; physical activity.

² Artigo submetido ao periódico Geriatr Gerontol Aging.

INTRODUCTION

Frailty is a multisystem clinical condition often associated with aging, in which there is a decline in an individual's physical and functional reserve, leaving them vulnerable to stressful events. Frail individuals have a higher risk of poor health outcomes, such as falls, hospitalizations, disability, and death.¹ People living with HIV (PLHIV) may be prematurely affected by frailty when compared to individuals in the general population.²

There are several instruments in the literature for the assessment of frailty, with the Fried Frailty Phenotype³ being one of the most widely used, both in research with the general population and in studies with PLHIV.^{4,5} In this instrument, individuals are evaluated according to the presence of five criteria or components: unintentional weight loss, self-reported exhaustion, slow gait, weakness, and low level of physical activity. The score obtained in the assessment of each criterion results in the classification of individuals into three distinct groups: frail, prefrail, or robust.³

In a recent review of 26 studies that used the frailty phenotype³, the combined prevalence of frailty and prefrailty among PLHIV aged ≥ 50 years was 10.9% (8.1%-14.2%) and 47.2% (40.1%-54.4%), respectively.⁵ However, few of these studies discriminate the prevalence of each of the five criteria that make up the frailty phenotype.

Moreover, knowing the individual contribution of these criteria to classification as frail or prefrail is also important given the dynamic nature of frailty.¹ The transition from a state of robustness or prefrailty to frank frailty can be prevented or delayed by adopting measures targeted to specific components of the frailty phenotype.⁶ Thus, the objective of this study was to determine the prevalence of each of these components among PLHIV classified as prefrail and frail who attended specialized HIV/AIDS services in Londrina, a city in the southern region of Brazil.

METHODS

Study design and population

This is a descriptive, quantitative, and cross-sectional study with PLHIV who attended the only two public services for specialized outpatient care in HIV/AIDS in a large municipality located in the southern region of Brazil. The study was conducted from November 2019 to March 2020 and from September 2020 to November 2021 and included PLHIV aged ≥ 50 years, on antiretroviral therapy (ART). Individuals with a detectable viral load, with active neoplasms, those with severe cognitive or psychiatric disorders, wheelchair users, and bedridden individuals were excluded from the study. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the State University of Londrina, CAAE no. 17961119.9.0000.5231. Written consent was obtained from all participants.

Data collection

Participants were interviewed to obtain sociodemographic, behavioral, and clinical data and underwent a physical assessment to measure weight, height, body mass index (BMI), and dental condition. Medical records were reviewed to verify the documentation of comorbidities and a history of antiretroviral use. Additional information regarding antiretroviral therapy (ART), CD4+ and CD8+ cell counts, and viral load was obtained from the national database.

The frailty phenotype was evaluated using the criteria suggested by Fried et al.³ Individuals with no positive criteria were classified as robust, those with one or two positive criteria were classified as prefrail, and those with three or more positive criteria were classified as frail.³ Weight loss was defined as the unintentional loss of ≥ 4.5 kg or $\geq 5\%$ of body weight compared to the measurement recorded in the medical record in the last year. Two questions (No. 7 and No. 20) from the International Depression Questionnaire⁷ were used to evaluate self-reported exhaustion. Weakness, adjusted for gender and BMI, was evaluated by the mean obtained from three values of grip strength (kgf) of the dominant hand using a Saehan® dynamometer. Gait speed was evaluated by timing the seconds taken to walk a distance of 4.6 meters, adjusting the results for gender and height. Low levels of physical activity were assessed through self-reported weekly caloric expenditure

stratified by gender using the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire.⁸ The cutoff points used for muscle strength, gait speed, and physical activity were those previously determined by Fried et al.³

The sociodemographic and behavioral variables included gender, age, education level, economic class, smoking, alcohol consumption, and illicit drug use. The following comorbidities were evaluated: depression, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases (stroke, coronary artery disease, and congestive heart failure), thyroid disease, chronic pain, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease (CKD), and systemic arterial hypertension (SAH). Multimorbidity⁹ was defined as the presence of two or more of the abovementioned comorbidities, except for depression. Polypharmacy was defined as the use of five or more medications, except for ART.⁹

Absence of functional dentition was defined as ≤ 20 teeth present.¹⁰ Cognitive capacity was assessed through questions that addressed subjective complaints of cognitive decline¹¹ and by administering the Mini-Mental State Examination (MMSE).¹²

Participants in the study were also evaluated for a history of falls (≥ 2 falls) and hospitalizations in the last 12 months.

Parameters related to HIV included time of diagnosis, diagnosis of AIDS, CD4+ and CD8+ cell counts, and CD4+/CD8+ ratio. Regarding ART, the duration of ART use, history of treatment adherence, and the number of ART regimens used were evaluated.

Statistical analysis

Initially, the study population was characterized according to sociodemographic, lifestyle, health, and HIV-related variables in total and in relation to each of the five criteria of the frailty phenotype. The association with each criterion was tested for categorical variables using the chi-square test and for quantitative variables using the nonparametric Mann–Whitney test.

In sequence, the prevalence of prefrailty and frailty for the total study population was determined, and the prevalence of each criterion was calculated

among prefrail and frail individuals. In addition, these prevalences were stratified by gender, age group (< 60 and ≥ 60 years), educational level (low and moderate/high), and socioeconomic status (low and moderate/high). In these analyses, the chi-square test was also applied to detect differences in the proportion of individuals who met the criterion in each subgroup.

Finally, radial graphs were used to represent the frequency of each criterion among prefrail and frail individuals according to gender and age group. The significance level adopted for all tests was 5%. All analyses were performed using the IBM SPSS Statistics 28.0 computer program.

RESULTS

A total of 670 individuals participated in this study. Of these, 239 (35.7%) did not score in any of the criteria and were considered robust, 340 (50.7%) scored in one or two criteria and were classified as prefrail, and 91 (13.6%) scored in three or more criteria and were considered frail.

Among the 431 individuals with one or more positive criteria, a low level of physical activity (50.9%) was the most prevalent criterion, followed by self-reported exhaustion (28.1%), weakness (24.0%), weight loss (6.6%), and slow gait (6.3%). A low level of physical activity was present in 98.9% of frail individuals and 73.8% of prefrail individuals. Moreover, among the 206 individuals who scored in only one criterion, a low level of physical activity was also the most prevalent component (66.5%). Among frail individuals, weight loss was the least prevalent criterion (26.4%), and among prefrail individuals, slow gait was the least prevalent criterion (2.1%) (Figure 1).

The median age was 58 years old, and the majority of participants were male (55.7%). Figure 2 shows the prevalence of each criterion according to sociodemographic variables. Self-reported exhaustion, slow gait, and low level of physical activity were more prevalent among women than among men ($p \leq 0.05$). A higher prevalence of weakness, slow gait, and low level of physical activity was observed among individuals aged 60 years or older compared to those younger ($p \leq 0.05$). Except for weight loss, all other criteria were more prevalent among

individuals with lower education levels than among those with higher education levels. Regarding economic class, all criteria were more prevalent among individuals from lower economic classes than among those from moderate or high classes ($p \leq 0.05$).

Table 1 provides descriptive data on the study population according to each of the five criteria investigated. Smokers had a higher prevalence of weight loss, self-reported exhaustion, and muscular weakness than nonsmokers. Frequent alcohol consumption was not related to any of the criteria, and illicit drug use was more prevalent among those with self-reported exhaustion than among those who did not meet this criterion.

Although arterial hypertension was the most frequent comorbidity, it was not associated with a higher prevalence of any of the criteria. On the other hand, cardiovascular disease (8.7%) was associated with all components of the frailty phenotype. Except for weight loss, all other criteria were more prevalent among individuals with multimorbidity and polypharmacy. The absence of functional dentition and the use of dental prostheses were more prevalent among individuals with weakness, slow gait, and low physical activity. All criteria were more prevalent among individuals with subjective cognitive complaints, lower scores on the MMSE, those who had fallen, and those who had been hospitalized in the last year (Table 1).

A higher prevalence of muscular weakness and low level of physical activity was observed among individuals diagnosed with HIV aged 50 years or older. Among those with a history of low adherence to ART, a higher prevalence of slow gait and low level of physical activity was observed (Table 9).

Figures 5 and 6 demonstrate the prevalence of criteria by gender and age, respectively. Low levels of physical activity and self-reported exhaustion were the most prevalent criteria in frail individuals of both genders and age groups. Muscular weakness was the criterion that most contributed to differentiating frail men from frail women. Regarding prefrailty, the prevalence of criteria was similar for both gender (Figure 3). Slow gait was the criterion that most contributed to differentiating frail individuals aged ≥ 60 years from those aged < 60 years. On the other hand, among prefrail individuals, the prevalence of criteria was similar for both age groups (Figure

4).

DISCUSSION

The present epidemiological study identified a prevalence of prefrailty of 50.7% and frailty of 13.6% in a large sample of PLHIV. Additionally, when analyzing the individual prevalence of the criteria considered for this classification, a low level of physical activity was the most prevalent component, being observed in over half of the surveyed individuals (50.9%), followed by self-reported exhaustion (28.1%) and weakness (24.0%). Unintentional weight loss (6.6%) and slow gait (6.3%) were the least prevalent criteria. The low level of physical activity criterion had the highest number of associations with the researched variables, while unintentional weight loss had the lowest number.

An individual analysis of the criteria demonstrates that they not only vary in their frequency of distribution but also present different associations with various risk factors and adverse events such as falls, hospitalizations, and death.^{1,4,13} Furthermore, it seems to be an order to the appearance of the criteria during the progression to frailty, starting with weakness, slow gait, and low level of physical activity and culminating in self-reported exhaustion and unintentional weight loss.¹

According to Fried et al. (2001),³ the prevalence of each criterion among individuals in the general American population aged 65 or older was 22% for low physical activity, 20% for slow gait, 20% for weakness, 17% for self-reported exhaustion, and 6% for unintentional weight loss.³

In previous studies with PLHIV, some reported a low level of physical activity as the most prevalent component,^{14,15} others reported exhaustion,^{16,17} and others reported weakness.^{18,19} Moreover, one study reported no differences in the prevalence of frailty components between PLHIV and individuals from the general population,²⁰ while significant differences were reported in other.²¹

However, most frailty research uses adapted or modified versions of the frailty phenotype. These versions often involve changes in the way each criterion is measured and, as a result, may alter their prevalence and make data comparisons between studies more difficult.^{5,22} Low levels of physical activity and weight loss are

the criteria that undergo the most modifications.²²

In this study, a low level of physical activity was evaluated as originally proposed by Fried et al.³ through the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire.⁸ However, some authors question its applicability for assessing physical activity and caloric expenditure in older adults since it was originally designed to evaluate young, healthy, male individuals.²² Despite this, the low level of physical activity found in this study was higher than that reported in a previous national study with similar population characteristics and methodology.¹⁵ The findings of this study support previous data showing that the level of sedentary behavior among PLHIV is one of the highest and greater among women than men.²³

Self-reported exhaustion or fatigue is a common symptom among PLHIV, even among those on ART with good virological control and immune response, and is often associated with anxiety and depression.²⁴ In the frailty phenotype, research on this component is done through two questions from the International Depression Questionnaire,⁷ and therefore, its prevalence may be overestimated when including individuals with depressive symptoms or on antidepressants in studies.³ However, the exclusion of these individuals from studies that use the frailty phenotype is still a controversial topic.²² In the study by Koji et al.,²⁰ self-reported exhaustion was the most prevalent criterion, and the authors observed that depression, although strongly associated with frailty among PLHIV, was not sufficient to explain alone the higher prevalence of frail and prefrail individuals among PLHIV compared to noninfected individuals. Therefore, in agreement with other authors, this study chose not to exclude individuals with a previous diagnosis of depression.

Although more prevalent in some studies, both self-reported exhaustion and a low level of physical activity do not seem to help differentiate frail PLHIV from frail individuals of the same age who are not infected, as these criteria may be present independently of the individual's serological condition.²¹

A previous study showed that men living with HIV, notably those who remained with detectable viral load for a longer time, had a faster decline in handgrip strength after the age of 50 and approximately 10 years earlier occurrence of weakness, compared to men of the same age without infection.²⁵ In this study, the

criterion of weakness contributed the most to differentiating frail men from frail women. This finding is consistent with a previous study that demonstrated that the reduction in muscle strength among PLHIV on ART was more evident among men than among women.²⁶

Unintentional weight loss is considered the least informative component among the five criteria of the frailty phenotype⁴ and one of the lowest prevalence components in studies with PLHIV.^{18,19} In the general elderly population, unintentional weight loss has been observed as the criterion that appears later, detected a few years before the diagnosis of frailty and related events.¹ Moreover, previously described as one of the main symptoms related to advanced HIV infection, weight loss among PLHIV is now less frequently observed as a result of early antiretroviral treatment. Conversely, an increasing number of PLHIV on ART are overweight or obese.²⁷ Corroborating this trend, more than half of the individuals in this study were overweight or obese.

Slow gait is the main frailty indicator in the general elderly population and the most predictive phenotype criterion of health-related adverse events.⁴ Among PLHIV, the decline in gait speed increases with age and settles earlier and faster than in the general population.²⁸ In this study, although it was the least observed criterion, slow gait contributed the most to differentiating older frail individuals from younger frail individuals.

This research showed the association of frailty phenotype criteria with different sociodemographic, behavioral, clinical, and HIV- and ART-related factors, and although the nature of the study does not allow for establishing cause-and-effect relationships, it can serve to raise future research questions.

Some of these associations were also observed in a previous study with 477 PLHIV carried out in Greece.¹⁸ The data from both studies are consistent with the multifactorial nature of frailty and reinforce the need for a broader evaluation of older PLHIV who are in regular use of ART, which is less focused on the virus and more directed toward promoting overall health.²⁹ Indeed, as observed in this study and previous studies,^{14,19} frailty in PLHIV with good virological control is less related to specific virus-related factors and more associated with factors found in the general

population.

One of the main measures to prevent or delay the progression to frailty is to act on sedentarism. Regular physical activity, associated with nutritional supplementation when indicated, has a modifying action on various frailty phenotype criteria and is considered the intervention with the best results.⁶ The data from this study show that women, people aged ≥ 60 years, and those with worse socioeducational conditions should be seen as priority groups for this type of intervention.

Much is currently said about the need for health services that provide care to PLHIV to adapt to the new context provided by the aging of this population.²⁹ For example, to meet all the demands resulting from the various other potential frailty-related factors pointed out in this study, the most appropriate approach for these individuals is through a multidisciplinary team, consisting of an infectious disease physician, geriatrician, nursing team, physiotherapist, psychologist, social worker, pharmacist, and dentist, among others. Thus, to provide comprehensive care, it is necessary for the health service, among other things, to provide conditions for the individual to seek to quit smoking and the use of other drugs, encourage adequate control of already installed comorbidities, guide the prevention of the installation of new comorbidities, reevaluate the medications in use, make adjustments to decrease polypharmacy and the risks associated with it, such as adverse effects and falls, and offer evaluation and follow-up of mental and oral health.

The study has some limitations. Some of the results may have been influenced by the COVID-19 pandemic. Despite the research being able to reach 85.6% of those eligible, individuals who were not recruited may have reduced their visits to healthcare services precisely because they were more debilitated. Additionally, some of the participants were approached during the local government's measures to contain the viral infection. Such measures, such as travel restrictions and the closure of clubs and gyms, may have favored social isolation, the emergence of depressive symptoms, and a reduction in caloric expenditure among this population, altering the prevalence of some components of the frailty phenotype, such as self-reported exhaustion and low physical activity, and therefore altering the prevalence of frailty itself. In fact, an increase in the prevalence of frailty was

observed in a recent study conducted with elderly individuals from the general population of European countries that adopted confinement measures to contain the COVID-19 pandemic.³⁰

CONCLUSIONS

Low levels of physical activity contributed the most to frailty or prefrailty in PLHIV in this study. Therefore, measures directed toward this particular criterion, such as promoting regular physical activity and exercise, could result in an improvement in the frailty status of this population, especially for individuals classified as prefrail. Furthermore, the prevalence distribution of the components of the frailty phenotype may vary between men and women living with HIV, and these differences should be taken into account in approaching this population.

REFERENCES

1. Xue Q-L. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):1–15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.009>.
2. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120–6. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cir627>.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56. <https://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
4. Hoogendijk EO, van Kan GA, Guyonnet S, Vellas B, Cesari M. Components of the frailty phenotype in relation to the frailty index: Results from the Toulouse frailty platform. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(10):855–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.04.007>.
5. Yamada Y, Kobayashi T, Condo A, Sangarlangkarn A, Ko F, Taniguchi Y, *et al.* Prevalence of frailty and prefrailty in people with human immunodeficiency virus aged 50 or older: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(5):ofac129. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac129>.
6. Erlandson KM, Piggott DA. Frailty and HIV: Moving from characterization to intervention. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18(3):157–75. <https://dx.doi.org/10.1007/s11904-021-00554-1>.
7. Batistoni SST, Neri AL, Cupertino APFB. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):598–605. <https://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102007000400014>.
8. Lustosa LP, Pereira DS, Dias RC, Britto RR, Parentoni NA, Pereira L. Translation and cross-cultural adaptation of the Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire in elderly individuals. *Geriatr Gerontol.* 2011;5(2):65–65.
9. Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(2):e25449. <https://dx.doi.org/10.1002/jia2.25449>.
10. Peres MA, Barbato PR, Reis SCGB, Freitas CHS de M, Antunes JLF. Tooth loss in Brazil: analysis of the 2010 Brazilian Oral Health Survey. *Rev Saude Publica.* 2013;47 Suppl 3:78–89. <https://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047004226>.

11. European AIDS Clinical Society/EACS. Portuguese version. Available from: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0-portuguese.pdf>. Accessed in November, 2019.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98. [https://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
13. Guaraldi G, Malagoli A, Theou O, Brothers TD, Wallace LMK, Torelli R, *et al.* Correlates of frailty phenotype and frailty index and their associations with clinical outcomes. *HIV Med.* 2017;18(10):764–71. <https://dx.doi.org/10.1111/hiv.12527>.
14. Petit N, Enel P, Ravoux I, Darque A, Baumstarck K, Bregigean S, *et al.* Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(6):e9852. <https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000009852>.
15. Zeballos D, Lins L, Brites C. Frailty and its association with health related quality of life in older HIV patients, in Salvador, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019;35(11–12):1074–81. <https://dx.doi.org/10.1089/AID.2019.0103>.
16. Smit E, Wanke C, Dong K, Grotheer A, Hansen S, Skinner S, *et al.* Frailty, food insecurity, and nutritional status in people living with HIV. *J Frailty Aging.* 2015;4(4):191–7. <https://dx.doi.org/10.14283/jfa.2015.50>.
17. Morgello S, Gensler G, Sherman S, Ellis RJ, Gelman BB, Kolson DL, *et al.* Frailty in medically complex individuals with chronic HIV. *AIDS.* 2019;33(10):1603–11. <https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000002250>.
18. Tsakona D, Kapetanakis A, Kyrou D, Vrontaras N, Xochelli A, Metallidis S, *et al.* Mapping frailty in people living with HIV: A nationwide study in Greece. *HIV Med.* 2023;24(2):170. <https://dx.doi.org/10.1111/hiv.13356>.
19. Allavena C, Blain H, Abulizi X, Slama L, Katlama C, Delobel P, *et al.* Prevalence and risk factors of frailty among adults living with HIV aged 70 years or older. *AIDS.* 2023;37(1):183–9. <https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000003403>.
20. Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, van der Valk M, Godfried MH, Stolte IG, *et al.* HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS.* 2016;30(2):241–50. <https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000910>.

21. Li J, Chen X, Lin H, Yuan S, Shi R, Xu L, *et al.* Associations between HIV infection and frailty status and its individual components: Are frailty components disproportionately affected? *HIV Med.* 2023;24(5):533–43. <https://dx.doi.org/10.1111/hiv.13429>.
22. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LMK, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Res Rev.* 2015;21:78–94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.001>.
23. Tegene Y, Mengesha S, van der Starre C, Lako S, Toma A, Spigt M. Physical activity level and associated factors among adult HIV patients in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):123. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07120-z>.
24. Barroso J, Leserman J, Harmon JL, Hammill B, Pence BW. Fatigue in HIV-infected people: A three-year observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(1):69–79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.02.006>.
25. Schrack JA, Jacobson LP, Althoff KN, Erlandson KM, Jamieson BD, Koletar SL, *et al.* Effect of HIV-infection and cumulative viral load on age-related decline in grip strength. *AIDS.* 2016;30(17):2645–52. <https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001245>.
26. Oliveira VH, Wiechmann SL, Narciso AM, Webel AR, Deminice R. Muscle strength is impaired in men but not in women living with HIV taking antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2018;23(1):11–9. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP3159>.
27. Lakey W, Yang L-Y, Yancy W, Chow S-C, Hicks C. Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(3):435–40. <https://dx.doi.org/10.1089/aid.2012.0234>.
28. Schrack JA, Althoff KN, Jacobson LP, Erlandson KM, Jamieson BD, Koletar SL, *et al.* Accelerated longitudinal gait speed decline in HIV-infected older men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(4):370–6. <https://dx.doi.org/10.1097/qai.0000000000000731>.
29. Jones HT, Levett T, Barber TJ. Frailty in people living with HIV: an update: An update. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(1):21–30. <https://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000798>.
30. Garner IW, Varey S, Navarro-Pardo E, Marr C, Holland CA. An observational cohort study of longitudinal impacts on frailty and well-being of COVID-19 lockdowns in older adults in England and Spain. *Health Soc Care Community.* 2022;30(5):e2905–16. <https://dx.doi.org/10.1111/hsc.13735>.

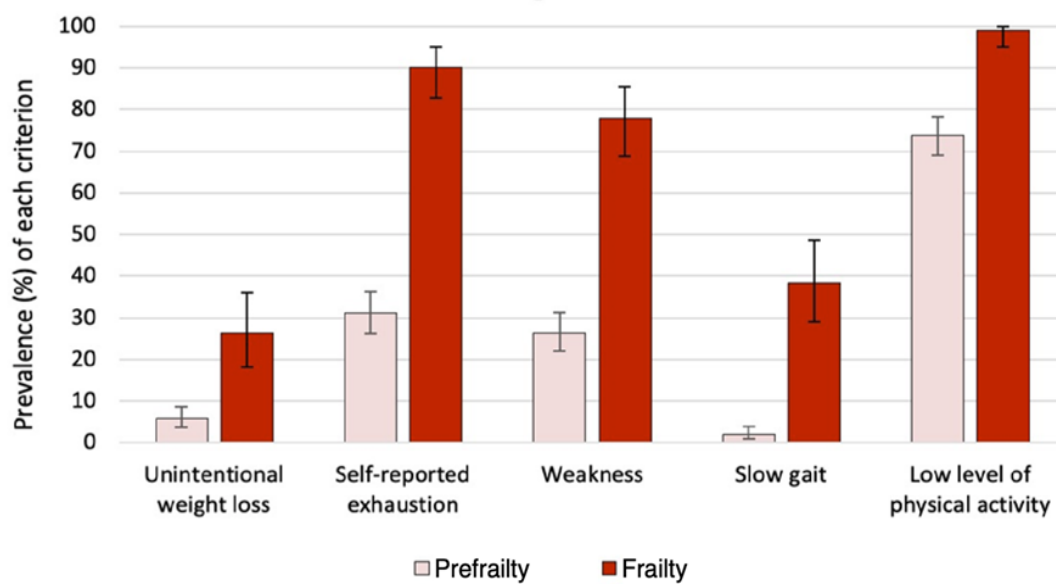


Figure 1 - Prevalence of each frailty phenotype criterion.

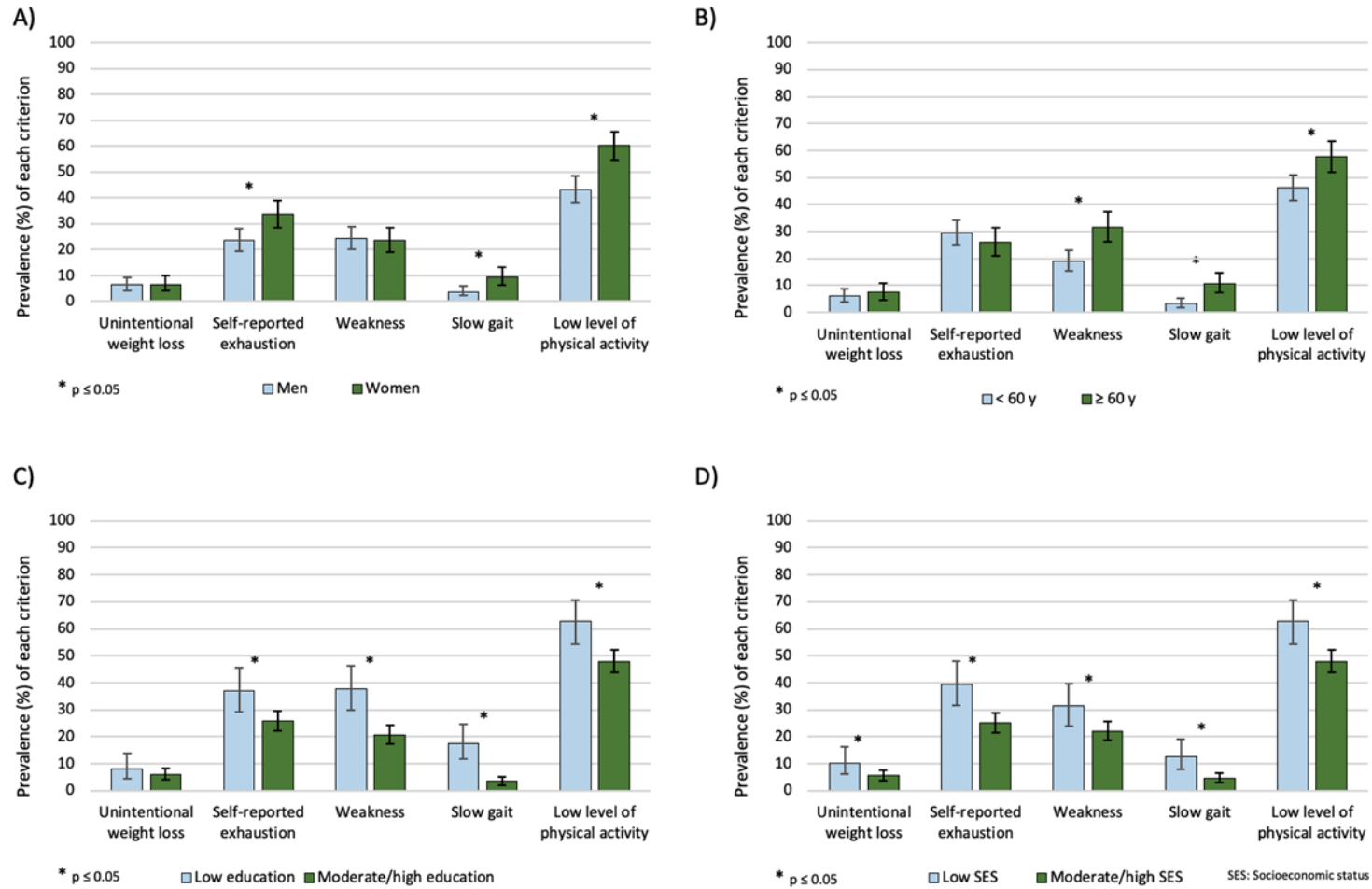


Figure 2 - Prevalence of each frailty phenotype criterion by sociodemographic variables.

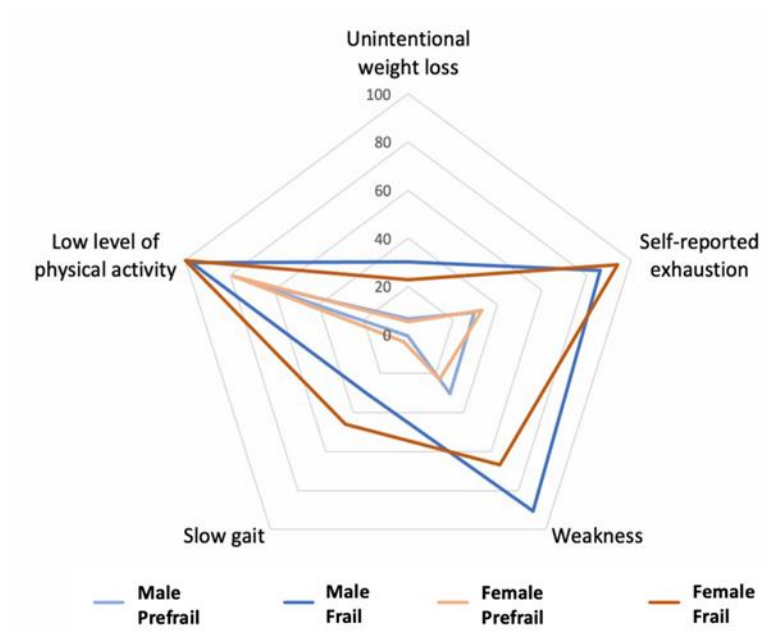


Figure 3 – Prevalence of the frailty phenotype criteria according to gender.

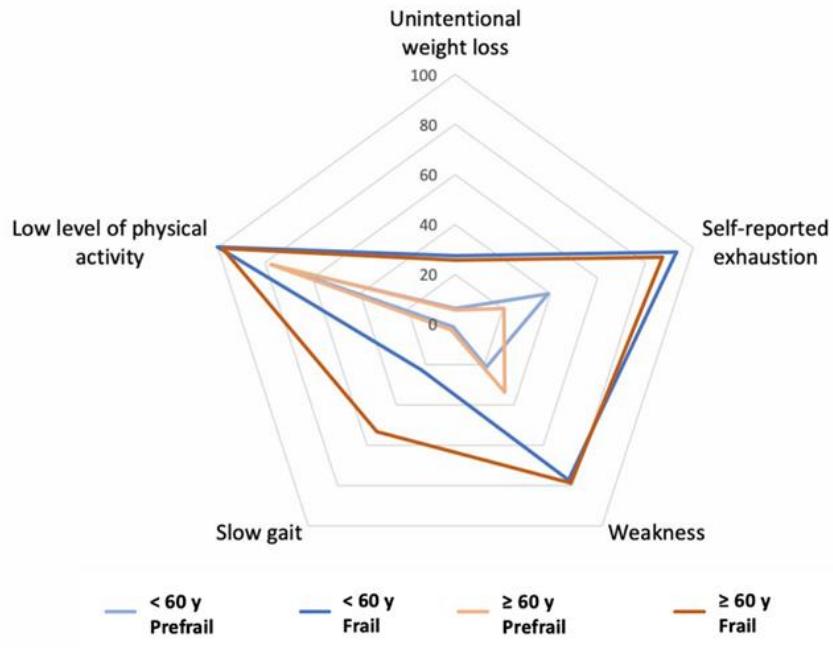


Figure 4 - Prevalence of the frailty phenotype criteria according to age group

Table 1 – Characteristics of the study population according to the frailty phenotype criteria.

Characteristics	Total	Unintentional weight loss	Self-reported exhaustion	Weakness	Slow gait	Low physical activity
Total	670 (100.0)	44 (6.6)	188 (28.1)	161 (24.0)	42 (6.3)	341 (50.9)
Tobacco smoker	175 (26.1)	18 (40.9)*	67 (35.6)**	55 (34.2)*	15 (35.7)	94 (27.6)
Alcoholic beverages drinker	43 (6.4)	3 (6.8)	14 (7.4)	15 (9.3)	2 (4.8)	27 (7.9)
Current illicit drugs user	24 (3.6)	2 (4.5)	12 (6.4)*	4 (2.5)	1 (2.4)	11 (3.2)
Body mass index (kg/m²), median (IQR)	25.3 (22.5; 28.5)	20.9 (19.2;24.4)**	25.6 (22;29.1)	25.4 (21.4;30)	24.4 (19.7;30.9)	25.5 (22.4;29.3)
Multimorbidity (≥2 chronic disease)	300 (44.8)	21 (47.7)	106 (56.4)**	93 (57.8)**	30 (71.4)**	185 (54.3)**
Diabetes	123 (18.4)	7 (15.9)	38 (20.2)	43 (26.7)*	11 (26.2)	78 (22.9)*
Dyslipidemia	450 (67.2)	24 (54.5)	128 (68.6)	103 (64.0)	30 (71.4)	246* (72.1)
Cardiovascular disease	58 (8.7)	8 (18.2)*	24 (12.8)*	26 (16.1)**	10 (23.8)**	42 (12.3)**
Hypertension	245 (36.6)	19 (43.2)	79 (42.0)	76 (47.2)*	20 (47.6)	142 (41.6)*
Chronic kidney disease	31 (4.6)	3 (6.8)	11 (5.9)	10 (6.2)	4 (9.5)	19 (5.6)
COPD	14 (2.1)	2 (4.5)	9 (4.8)*	6 (3.7)	3 (7.1)*	8 (2.3)
Chronic pain	76 (11.3)	8 (18.2)	43 (22.9)**	33 (20.5)**	15 (35.7)**	56 (16.4)**
Thyroid disease	51 (7.6)	3 (6.8)	21 (11.2)*	16 (9.9)	6 (14.3)	32 (9.4)
Depression	117 (17.5)	11 (25.0)	66 (33.5)**	35 (21.7)	7 (16.7)	72 (21.1)*
Polypharmacy	76 (11.3)	6 (13.6)	34 (18.1)*	31 (19.3)**	9 (21.4)*	58 (17.0)**
Subjective cognitive complaints	134 (20.0)	20 (45.5)**	80 (42.6)**	47 (29.2)*	14 (33.3)*	90 (26.4)**
MMSE, median (IQR)	28 (26; 29)	26.5 (25;28)*	27.5 (25;29)**	27 (24;28)**	26 (20.8;28)**	28 (25;29)**
Use of dental prosthesis	326 (48.7)	23 (52.3)	96 (51.1)	100 (62.1)**	31 (73.8)*	182 (53.4)*
Absence of functional dentition (≤ 20 teeth)	408 (60.9)	31 (70.5)	125 (66.5)	127 (78.9)**	38 (90.5)**	222 (65.1)*
Falls (≥2)	43 (6.4)	6 (13.6)*	24 (12.8)**	21 (13.0)**	9 (21.4)**	32 (9.4)*
Hospitalizations	48 (7.2)	9 (20.5)**	25 (13.3)**	27 (16.8)**	9 (21.4)**	36 (10.6)*
Age at diagnosis ≥50 y	230 (34.3)	18 (40.9)	61 (32.4)	74 (46.0)**	22 (52.4)*	130 (38.1)*
Time since HIV diagnosis (y), median (IQR)	13 (7;20)	13 (8.3;23)	14 (7;20.8)	12 (6;20)	14 (9.8;19.3)	13 97;21)
AIDS history	401 (59.9)	25 (56.8)	108 (57.4)	92 (57.1)	23 (54.8)	201 (58.9)
Current CD4+ cell counts, median (IQR)	627 (453; 819)	652 (506;890)	646 (458;820)	590 (430;790)	588 (411;792)	645 (451;820)
CD4+ cell nadir <200	381 (56.9)	23 (52.3)	109 (58.0)	94 (58.4)	24 (57.1)	187 (54.8)
CD4+/CD8+ ratio, median (IQR)	0.7 (0.5;1.0)	0.8 (0.5;1.1)	0.6 (0.4;1.0)	0.6 (0.4;0.9)	0.6 (0.4;1.1)	0.7 (0.5;1.0)
Time on ART (y), median (IQR)	10 (6;17.3)	11.5 (8;19.3)	11.5 (5;17)	10 (5;17.5)	12 (7.3;16.3)	11 (6;18.5)
History of low adherence to ART	219 (32.7)	12 (27.3)	72 (38.3)	61 (37.9)	20 (47.6)*	128 (37.5)*
Antiretroviral regimens ≥ 5	111 (16.6)	4 (9.1)	29 (15.4)	26 (16.1)	6 (14.3)	62 (18.2)

* p ≤0.050 e ** p ≤0.001. ART: Antiretroviral treatment; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IQR: interquartile range; MMSE: Mini-mental state examination.

7 CONCLUSÕES

Na presente pesquisa, que avaliou uma população de PVHIV com bom controle da infecção, ou seja, em uso regular da TARV e carga viral indetectável, foi observada uma alta prevalência de fragilidade e de pré-fragilidade. Como forma de resumir os principais achados desta tese, seguem as mensagens-chave de cada artigo:

Primeiro artigo - Mensagens-chave:

- Entre 670 PVHIV com ≥ 50 anos em acompanhamento nos SAE de Londrina-PR, 13,6% dos indivíduos foram considerados frágeis e 50,7% pré-frágeis.
- A prevalência de fragilidade e de pré-fragilidade aumentou com a idade e foi maior entre mulheres e indivíduos com baixa escolaridade e baixa condição econômica.
- A multimorbidade foi relacionada à fragilidade tanto nos homens quanto nas mulheres.
- Tabagismo e histórico de baixa adesão à TARV foram associados à fragilidade entre os homens e depressão e ausência de dentição funcional foram associados à fragilidade entre as mulheres.
- Queixas cognitivas subjetivas mostraram-se preditoras de fragilidade para homens e mulheres.
- Nenhum parâmetro diretamente relacionado à infecção pelo HIV esteve associado à fragilidade.

Segundo artigo - Mensagens-chave:

- Baixo nível de atividade física foi o critério do fenótipo de fragilidade que mais contribuiu para a caracterização dos indivíduos em frágeis e pré-frágeis.
- Fraqueza muscular foi o critério que mais contribuiu para diferenciar

homens frágeis de mulheres frágeis.

- Indivíduos frágeis mais idosos se diferenciaram de indivíduos frágeis mais jovens especialmente pela lentidão de marcha.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com um número crescente de idosos vivendo com HIV, os serviços de saúde precisarão ser adaptados para atender às complexas necessidades desses indivíduos. Sem deixar de dar atenção aos aspectos diretamente relacionados à infecção pelo HIV e seu tratamento, é necessário investir em uma atuação centrada na pessoa e não apenas na doença.

A fragilidade é a síndrome geriátrica de maior relevância entre PVHIV. Desse modo, a identificação de indivíduos de risco para essa condição se tornou fundamental diante do atual cenário de mudanças demográficas da epidemia de HIV.

Em Londrina, nenhum dos dois serviços públicos especializados na assistência às PVHIV dispõe de agendas exclusivas ou equipes específicas para o atendimento de PVHIV idosas.

Portanto, nesses dois SAE não existe, até o momento, uma abordagem diferenciada para esse grupo de indivíduos, baseada, por exemplo, na Avaliação Geriátrica Ampla ou no rastreamento rotineiro da fragilidade. No entanto, embora o contingente de PVHIV mais idosas (≥ 60 anos) assistidas por esses dois serviços ainda seja baixo, o número de indivíduos frágeis e, principalmente, de pré-frágeis já pode ser considerado alto e deve crescer com o envelhecimento dessa população. Particularmente entre os pré-frágeis torna-se, portanto, importante uma abordagem mais precoce, com o objetivo de evitar que esses indivíduos evoluam para o estado de fragilidade, que é uma condição mais difícil ou mesmo impossível de ser revertida.

Como em alguns estudos anteriores, o presente trabalho mostrou que, em PVHIV idosas em uso da TARV, fatores de risco para fragilidade habitualmente observados na população geral, como o gênero feminino, a idade mais avançada e piores condições educacionais e econômicas, são também os mais prevalentes.

A pesquisa também evidenciou que alguns fatores de risco para fragilidade podem variar de acordo com o gênero, o que demonstra a necessidade de um manejo diferenciado dessa condição em homens e mulheres vivendo com

HIV.

Ao contrário do que seria esperado, a alta carga de comorbidades observada entre os pesquisados não foi acompanhada por uma maior prevalência de polifarmácia. Tal achado pode indicar falta de adesão dos indivíduos ao tratamento específico dessas comorbidades, ou que eles estejam sendo negligenciados pelo sistema de saúde, ou ambas as situações.

Os resultados da pesquisa ressaltam a importância da saúde bucal nas condições gerais de saúde do indivíduo. Sua avaliação, aparentemente a primeira desse tipo em estudos sobre fragilidade e HIV, pode constituir ferramenta de fácil execução para identificar PVHIV de maior risco para essa condição nos serviços ambulatoriais.

Alterações cognitivas são frequentes entre PVHIV. Questões simples e rápidas que avaliem queixas cognitivas subjetivas servem como triagem inicial dessas alterações. O diferencial deste estudo foi utilizar essas mesmas questões para a avaliação de fragilidade, ao invés de instrumentos padronizados e mais longos. Para surpresa dos pesquisadores, a presença de queixas cognitivas subjetivas foi significativamente associada à fragilidade em ambos os gêneros.

A alta prevalência do critério baixa atividade física, tanto entre homens quanto entre mulheres, demonstra como essa população estava sedentária por ocasião das entrevistas. Embora esse achado não chegue a surpreender, considerando os altos índices de sedentarismo entre PVHIV relatados na literatura, não é possível, com os dados da pesquisa, avaliar se e quanto esse comportamento foi afetado pela epidemia de covid-19.

Por fim, espera-se que os dados oriundos desta pesquisa, que corroboram alguns achados de estudos prévios e acrescentam novas informações às existentes, possam contribuir para um melhor entendimento do que é a fragilidade entre PVHIV que, embora tenham os parâmetros associados ao HIV bem controlados, estão envelhecendo e necessitam fazê-lo com mais saúde e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALE, B. M. et al. Global burden of active smoking among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 10, n. 1, p. 12, 2021.
- ALEXANDER, T. S. Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 23, n. 4, p. 249–253, 2016.
- ALLAVENA, C. et al. Prevalence and risk factors of frailty among adults living with HIV aged 70 years or older. **AIDS (London)**, v. 37, n. 1, p. 183–189, 2023.
- ALMEIDA, O. P. Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 3B, p. 605-612, 1998.
- ANDRADE, J. M. et al. Frailty profile in Brazilian older adults: ELSI-Brazil. **Revista de Saude Pública**, v. 52, Suppl 2, n. Suppl 2, p. 17s, 2018.
- ANG, L. W. et al. Short-term mortality from HIV-infected persons diagnosed from 2012 to 2016: Impact of late diagnosis of HIV infection: Impact of late diagnosis of HIV infection. **Medicine**, v. 100, n. 26, p. e26507, 2021.
- ARAUJO, R.A. et al. Low Quality of Life, Falls, and Pre-Frailty are Associated with Depressive Symptoms in Virologically Suppressed PLWHIV in Salvador, Brazil. **AIDS and Behavior**, v. 26, n. 2, p. 397-406, 2022.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP) – **Critério de Classificação Econômica Brasil**. Disponível em: <https://www.abep.org/codigosguias/ABEP_CCEB.pdf>. Acesso 05 set. 2019.
- AUTENRIETH, C. S. et al. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000–2020. **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, p. e0207005, 29 nov. 2018.
- BABEL, R. A. et al. Stigma, HIV risk, and access to HIV prevention and treatment services among men who have sex with men (MSM) in the United States: A scoping review. **AIDS and Behavior**, v. 25, n. 11, p. 3574–3604, 2021.
- BACK, D.; MARZOLINI, C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. **Journal of The International AIDS Society**, v. 23, n. 2, p. e25449, 2020.
- BARROSO, J. et al. Fatigue in HIV-infected people: A three-year observational study. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 50, n. 1, p. 69-79, 2015.
- BATISTONI, S. S. T.; NERI, A. L.; CUPERTINO, A. P. F. B. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 4, p. 598–605, 2007.
- BELAUNZARÁN-ZAMUDIO, P. F. et al. Frequency of non-communicable diseases in

people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. **PloS One**, v. 15, n. 6, p. e0233965, 2020.

BEYRER, C. A pandemic anniversary: 40 years of HIV/AIDS. **The Lancet**, v. 397, n. 10290, p. 2142–2143, 2021.

BIGNA, J. J. R.; PLOTTEL, C. S.; KOULLA-SHIRO, S. Challenges in initiating antiretroviral therapy for all HIV-infected people regardless of CD4 cell count. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 5, n. 1, p. 85, 2016.

BLANCO, J. R. et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 28, n. 9, p. 1000–1006, 2012.

BLANCO, J. R. et al. Gender differences for frailty in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy and with an undetectable viral load. **PloS One**, v. 14, n. 5, p. e0215764, 2019.

BLOCH, M. et al. Managing HIV-associated inflammation and ageing in the era of modern ART. **HIV Medicine**, v. 21 Suppl 3, n. S3, p. 2–16, 2020.

BOUILLON, K. et al. Measures of frailty in population-based studies: an overview. **BMC geriatrics**, v. 13, n. 1, p. 64, 2013.

BRAÑAS F., et al. Sex Differences in People Aging with HIV. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes** (1999), v. 83, n. 3, p. 284-291, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Ficha de notificação/investigação Aids 2006. Disponível em: <<https://www.portalsinan.saude.gov.br/aids-adulto>>. Acesso em 01 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – HIV/Aids 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids>>. Acesso em 28 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-setembro-2022.pdf/view>>. Acesso em 05 out. 2022.

BREGIGEON, S. et al. Frailty in HIV infected people: a new risk factor for bone mineral density loss. **AIDS (London)**, v. 31, n. 11, p. 1573–1577, 2017.

BRISTOW, C. et al. Low levels of frailty in HIV-positive older adults on antiretroviral therapy in northern Tanzania. **Journal of Neurovirology**, v. 27, n. 1, p. 58-69, 2021.

BRITES, C. et al. Short communication: Getting older with HIV: Increasing frequency of comorbidities and polypharmacy in Brazilian HIV patients. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 35, n. 11–12, p. 1103–1105, 2019.

BROTHERS, T. D. et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. 8, p. 1170–1179, 2014.

BRUNO, G. et al. The revival of an “old” marker: CD4/CD8 ratio. **AIDS Reviews**, v. 19, n. 2, p. 81–88, 2017.

BRYANT, V. E. et al. Subjective Cognitive Complaints: Predictors and Health Outcomes in People Living with HIV. **AIDS and Behavior**, v. 26, n. 4, p. 1163-1172, 2022.

BUTA, B. J. et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. **Ageing Research Reviews**, v. 26, p. 53–61, 2016.

CASTILHO, J. L. et al. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil. **Journal of The International AIDS Society**, v. 22, n. 1, p. e25233, 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). AIDS Among Persons Aged greater than or equal to 50 Years -- United States, 1991-1996. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 47, n. 2, p. 21–27, 1998.

CESARI, M. et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. **Age and Ageing**, v. 43, n. 1, p. 10–12, 2014.

CESARI, M. et al. Geriatric syndromes: How to treat. **Virulence**, v. 8, n. 5, p. 577–585, 2017.

CESARI, M.; CALVANI, R.; MARZETTI, E. Frailty in older persons. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 33, n. 3, p. 293–303, 2017.

CHEN, X.; MAO, G.; LENG, S. X. Frailty syndrome: an overview. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 433–441, 2014.

CHESNEY, M. A.; SMITH, A. W. Critical delays in HIV testing and care: The potential role of stigma. **American Behavioral Scientist**, v. 42, n. 7, p. 1162–1174, 1999.

CHIMOYI, L. et al. HIV-related stigma and uptake of antiretroviral treatment among incarcerated individuals living with HIV/AIDS in South African correctional settings: A mixed methods analysis. **PloS One**, v. 16, n. 7, p. e0254975, 2021.

CHU, C.; SELWYN, P. A. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. **Journal of Urban Health: bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 88, n. 3, p. 556–566, 2011.

CLIFFORD, D. B.; ANCES, B. M. HIV-associated neurocognitive disorder. **Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 11, p. 976-986, 2013.

CLEGG, A. et al. Frailty in elderly people. **The Lancet**, v. 381, n. 9868, p. 752–762, 2013.

CLEGG, A.; YOUNG, J. The frailty syndrome. **Clinical Medicine (London)**, v. 11, n. 1, p. 72–75, 2011.

COLLARD, R. M. et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 8, p. 1487–1492, 2012.

CRANE, H. M. et al. Associations between drug and alcohol use, smoking, and frailty among people with HIV across the United States in the current era of antiretroviral treatment. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 240, n. 109649, p. 109649, 2022.

CROXFORD, S. et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. **The Lancet Public Health**, v. 2, n. 1, p. e35–e46, 2017.

CUNHA, A. P. DA; CRUZ, M. M. DA. Analysis of trend in mortality due to HIV/AIDS-defining and non-HIV/AIDS defining illnesses according to sociodemographic characteristics, by Federative Unit and Brazil, 2000-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 2, 2022.

CURRAN, J. W.; JAFFE, H. W.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). AIDS: the early years and CDC's response. **MMWR supplements**, v. 60, n. 4, p. 64–69, 2011.

DAVIS, A. et al. Strengths and Challenges of Various Models of Geriatric Consultation for Older Adults Living With Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 6, p. 1101–1106, 6 ago. 2021.

DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. Reflections on 40 years of AIDS. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 6, p. 1553–1560, 2021.

DE FRANCESCO, D.; SABIN, C. A.; REISS, P. Multimorbidity patterns in people with HIV. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 15, n. 2, p. 110–117, 2020.

DEEKS, S. G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. **Annual Review of Medicine**, v. 62, n. 1, p. 141–155, 2011.

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. **The Lancet**, v. 382, n. 9903, p. 1525–1533, nov. 2013.

DEEKS, S. G.; PHILLIPS, A. N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. **BMJ**, v. 338, n. jan26 2, p. a3172, 2009.

DENARDO, D. et al. Antiretroviral therapy and aging as resources for managing and resisting HIV-related stigma in rural South Africa. **SSM - Qualitative Research in Health**, v. 2, n. 100148, p. 100148, 2022.

DENT, E.; KOWAL, P.; HOOGENDIJK, E. O. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. **European Journal of Internal Medicine**, v. 31, p. 3–10, 2016.

DEREN, S. et al. Substance use among older people living with HIV: Challenges for health care providers. **Frontiers in public health**, v. 7, p. 94, 2019.

DESQUILBET, L. et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62, n. 11, p. 1279–1286, 2007.

DESQUILBET, L. et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 50, n. 3, p. 299–306, 2009.

DESQUILBET, L. et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 66, n. 9, p. 1030–1038, 2011.

DREY, M. et al. The Fried frailty criteria as inclusion criteria for a randomized controlled trial: personal experience and literature review. **Gerontology**, v. 57, n. 1, p. 11–18, 2011.

EDELMAN, E. J.; RENTSCH, C. T.; JUSTICE, A. C. Polypharmacy in HIV: recent insights and future directions: Recent insights and future directions. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 15, n. 2, p. 126–133, 2020.

EHOLIÉ, S. P. et al. Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question. **AIDS Research and Therapy**, v. 13, n. 1, 2016.

EKE, U. A. et al. Frailty and Aging in HIV– Status Post 13 Years of National Awareness. **The Journal of Frailty & Aging**, 2022.

ERLANDSON, K. M. et al. Association Between Frailty and Components of the Frailty Phenotype With Modifiable Risk Factors and Antiretroviral Therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. 6, p. 933–937, 2017.

ERLANDSON, K. M. et al. Comparison of functional status instruments in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. **HIV Clin Trials**, v. 13, n. 6, p. 324–334, 2012.

ERLANDSON, K. M. et al. Differences in Muscle Quantity and Quality by HIV Serostatus and Sex. **The Journal of Frailty & Aging**, v. 11, n. 3, p. 309–317, 2022.

ERLANDSON, K. M.; PIGGOTT, D. A. Frailty and HIV: Moving from characterization to intervention. **Current HIV/AIDS reports**, v. 18, n. 3, p. 157–175, 2021.

ESCOTA, G. V. et al. Short communication: The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIV-infected persons. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 31, n. 3, p. 313–317, 2015.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (EACS). EACS Guidelines. Disponível em: <<https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0-portuguese.pdf>>. Acesso em:

nov. 2019.

FALUTZ, J. Frailty in People Living with HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, 2020.

FARAHANI, M. et al. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 7, p. 636–650, 2017.

FEE, E.; KRIEGER, N. Understanding AIDS: historical interpretations and the limits of biomedical individualism. **American Journal of Public Health**, v. 83, n. 10, p. 1477–1486, 1993.

FELKER, G. et al. Frailty phenotype is associated with antiretroviral exposure among older persons living with HIV. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 16, n. 5, p. 271–277, 2021.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

FONTELA, C. et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 8922, 2020.

FRANK, T. D. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. **The Lancet HIV**, v. 6, n. 12, p. e831–e859, 2019.

FRESCURA, L. et al. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS. **PloS One**, v. 17, n. 8, p. e0272405, 2022.

FRIED, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 56, n. 3, p. M146-56, 2001.

GALVÃO, J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. **Lancet**, v. 360, n. 9348, p. 1862–1865, 2002.

GARNER, I. W. et al. An observational cohort study of longitudinal impacts on frailty and well-being of COVID-19 lockdowns in older adults in England and Spain. **Health & Social Care in the Community**, v. 30, n. 5, p. e2905-e2916, 2022.

GIANELLA, S. et al. Sex Differences in Human Immunodeficiency Virus Persistence and Reservoir Size During Aging. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 75, n. 1, p. 73-80, 2022.

GOVENDER, R. D. et al. Global epidemiology of HIV/AIDS: A resurgence in North America and Europe. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 11, n. 3, p.

296–301, 2021.

GREENE, M. et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 69, n. 2, p. 161–167, 2015.

GUARALDI, G. et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 11, p. 1120–1126, 13 out. 2011.

GUARALDI, G. et al. Correlates of frailty phenotype and frailty index and their associations with clinical outcomes. **HIV Medicine**, v. 18, n. 10, p. 764–771, 2017.

GUARALDI, G.; MILIC, J.; MUSSINI, C. Aging with HIV. **Current HIV/AIDS reports**, v. 16, n. 6, p. 475–481, 2019.

GUPTA, P. K.; SAXENA, A. HIV/AIDS: Current updates on the disease, treatment and prevention. **Proceedings of the National Academy of Sciences, India. Section B**, v. 91, n. 3, p. 495–510, 2021.

HADDAD, N. et al. Newly diagnosed cases of HIV in those aged 50 years and older and those less than 50: 2008-2017. **Canada Communicable Disease Report**, v. 45, n. 11, p. 283–288, 2019.

HERNÁNDEZ-RUIZ, V. A. et al. Veterans Aging Cohort Study index and frailty: One part of the whole. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 38, n. 10, p. 792–797, 2022.

HEWITT, J. et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. **The Lancet Public Health**, v. 5, n. 8, jun. 2020.

HO, D. D. Time to hit HIV, early and hard. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 7, p. 450–451, 1995.

HOENIGL, M. et al. Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 2016.

HOOGENDIJK, E. O. et al. Components of the frailty phenotype in relation to the frailty index: Results from the Toulouse frailty platform. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 10, p. 855–859, 2015.

HOOGENDIJK, E. O. et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. **The Lancet**, v. 394, n. 10206, p. 1365–1375, 2019.

HOOGENDIJK, E. O.; DENT, E. Trajectories, transitions, and trends in frailty among older adults: A review. **Annals of Geriatric Medicine and Research**, v. 26, n. 4, p. 289–295, 2022.

HSIEH, T. -J. et al. Independent association between subjective cognitive decline and frailty in the elderly. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0201351, 2018.

HSU, D. C.; SERETI, I.; ANANWORANICH, J. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. **AIDS Research and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 29, 2013.

HUNT, P. W. HIV and aging: Emerging research issues. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 9, n. 4, p. 302–308, 2014.

IANAS, V. et al. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 12, n. 1, p. 62–66, 2013.

INCEER, M. et al. Factors partitioning physical frailty in people aging with HIV: A classification and regression tree approach. **HIV Medicine**, v. 23, n. 7, p. 738–749, 2022.

INSIGHT START STUDY GROUP et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 795–807, 2015.

JESPERSEN, N. A. et al. The burden of non-communicable diseases and mortality in people living with HIV (PLHIV) in the pre-, early- and late-HAART era. **HIV Medicine**, v. 22, n. 6, p. 478–490, 2021.

JONES, H. T.; LEVETT, T.; BARBER, T. J. Frailty in people living with HIV: an update: An update. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 35, n. 1, p. 21–30, 2022.

JUSTICE, A. C. et al. Delayed presentation of HIV among older individuals: a growing problem. **Lancet HIV**, v. 9, n. 4, p. e269–e280, 2022.

JUSTICE, A. C.; TATE, J. P. Strengths and limitations of the Veterans Aging Cohort Study Index as a measure of physiologic frailty. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 35, n. 11–12, p. 1023–1033, 2019.

KARRIS, M. Y. et al. “undetectable, now what?” HIV provider opinions on barriers to healthy aging for older people living with HIV in North America. **Gerontology and Geriatric Research**, p. 1–6, 2020.

KEHLER, D. S. et al. Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, p. 919, 2022.

KELLY, S. et al. Frailty Is an Independent Risk Factor for Mortality, Cardiovascular Disease, Bone Disease, and Diabetes Among Aging Adults With Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 8, p. 1370–1376, 27 set. 2019.

KIPLAGAT, J. et al. How health systems can adapt to a population ageing with HIV and comorbid disease. **The Lancet HIV**, v. 9, n. 4, p. e281–e292, 2022.

KLOTZ, S. A. et al. HIV infection-associated frailty: The solution for now is antiretroviral drugs: A Perspective. **Journal of the International Association of**

Providers of AIDS Care, v. 18, p. 2325958219831045, 2019.

KOOIJ, K. W. et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. **AIDS (London England)**, v. 30, n. 2, p. 241-250, 2016.

KRENTZ, H. B.; JOHN GILL, M. Long-term HIV/AIDS survivors: Patients living with HIV infection retained in care for over 20 years. What have we learned? **International Journal of STD & AIDS**, v. 29, n. 11, p. 1098–1105, 2018.

KWAK, D.; THOMPSON, L. V. Frailty: Past, present, and future? **Sports Medicine and Health Science**, v. 3, n. 1, p. 1–10, 2021.

LAKEY, W. et al. Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 29, n. 3, p. 435-440, 2013.

LEE, L. M. et al. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. **JAMA**, v. 285, n. 10, p. 1308–1315, 2001.

LELLOUCHE, L. et al. Brief report: Frailty in aging people living with HIV: A matched controlled study: A matched controlled Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 88, n. 3, p. 305–309, 2021.

LERNER, A. M.; EISINGER, R. W.; FAUCI, A. S. Comorbidities in persons with HIV: The lingering challenge: The lingering challenge. **JAMA**, v. 323, n. 1, p. 19–20, 2020.

LEVETT, T. J. et al. Systematic review of prevalence and predictors of frailty in individuals with human immunodeficiency virus. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 64, n. 5, p. 1006–1014, 2016.

LEVI, J. et al. Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades. **BMJ Global Health**, v. 1, n. 2, p. e000010, 2016.

LIMA, R. B. H. et al. Síndrome da fragilidade, capacidade pulmonar e funcional em pacientes infectados pelo HIV/AIDS. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 28, n. 1, p. 18–24, 2021.

LORENZ, D. R. et al. Multimorbidity networks associated with frailty among middle-aged and older people with HIV. **AIDS (London England)**, v. 35, n.15, p. 2451-2461, 2021b.

LORENZ, D. R. et al. Predictors of transition to frailty in middle-aged and older people with HIV: A prospective cohort study: A prospective cohort study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 88, n. 5, p. 518–527, 2021.

LI, J. et al. Associations between HIV infection and frailty status and its individual components: Are frailty components disproportionately affected? **HIV medicine**, v. 24, n. 5, p. 533–543, 2023.

- LIU, S. et al. The Impact of Frailty on All-Cause Mortality in Patients with HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 38, n. 9, p. 692–699, 1 set. 2022.
- LU, W. et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. **Journal of The International AIDS Society**, v. 18, n. 1, p. 20052, 2015.
- LUSTOSA, L. P. et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire in the elderly. **Geriatr Gerontol Aging**, v. 5, n. 2, p. 57-65, 2011.
- LYGIA PACCINI LUSTOSA et al. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire em idosos. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 5, n. 2, p. 57–65, 1 jan. 2011.
- MAINA, E. K. et al. A review of current strategies towards the elimination of latent HIV-1 and subsequent HIV-1 cure. **Current HIV research**, v. 19, n. 1, p. 14–26, 2021.
- MARCUS, J. L. et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 6, p. e207954, 2020.
- MONTAÑO-CASTELLÓN, I. et al. High prevalence of frailty and prefrailty status in Brazilian patients living with HIV. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 37, n. 5, p. 335–342, 2021.
- MONTESSORI, V. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. **Canadian Medical Association Journal**, v. 170, n. 2, p. 229–238, 2004.
- MORGELLO, S. et al. Frailty in medically complex individuals with chronic HIV. **AIDS (London)**, v. 33, n. 10, p. 1603–1611, 2019.
- NANNI, M.G. et al. Depression in HIV infected patients: a review. **Current Psychiatry Reports**, v. 17, n. 1, p. 530, 2015.
- NEGREDO, E. et al. Aging in HIV-infected subjects: A new scenario and a new view. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–9, 2017.
- OLIVEIRA, V. H. et al. Muscle strength is impaired in men but not in women living with HIV taking antiretroviral therapy. **Antiviral Therapy**, v. 23, n. 1, p. 11-19, 2018.
- OLIVIERI-MUI, B. et al. Geriatric Conditions Associated with Nonadherence to Antiretroviral Therapy Among Older People with HIV: The Importance of Frailty. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 36, n. 6, p. 226–235, 2022.
- ÖNEN, N. F. et al. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. **The Journal of Infection**, v. 59, n. 5, p. 346–352, 2009.
- PAI, N. P. et al. Structured treatment interruptions (STI) in chronic unsuppressed HIV

infection in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2006.

PALELLA, F.J., et al. Non-AIDS comorbidity burden differs by sex, race, and insurance type in aging adults in HIV care. **AIDS (London, England)**, v. 33, n. 15, p. 2327-2335, 2019.

PALELLA, F. J. Jr, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 853–860, 1998.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Avaliação Multidimensional do Idoso 2018. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/avaliacaomultidoidoso_2018_atualiz.pdf>. Acesso em: 05 set. 2019.

PARK, C.; KO, F.C. The Science of Frailty: Sex Differences. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 37, n. 4, p. 625-638, 2021.

PATHAI, S. et al. Frailty in HIV-infected adults in South Africa. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 62, n. 1, p. 43–51, 2013.

PATHAI, S. et al. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? The Journals of Gerontology Series A: **Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 7, p. 833–842, 2014.

PAUL, R. H. et al. Cognitive performance and frailty in older HIV-positive adults. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 79, n. 3, p. 375–380, 2018.

PEREIRA, G. F. M. et al. Decline in reported AIDS cases in Brazil after implementation of the test and treat initiative. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 579, 2019.

PERES, M. A. et al. Tooth loss in Brazil: analysis of the 2010 Brazilian Oral Health Survey. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 3, p. 78–89, 2013.

PETIT, N. et al. Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. **Medicine**, v. 97, n. 6, p. e9852, 2018.

PIGGOTT, D. A. et al. Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. **PloS One**, v. 8, n. 1, p. e54910, 2013.

PIGGOTT, D. A. et al. Frailty transitions, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. **AIDS (London)**, v. 34, n. 8, p. 1217–1225, 2020.

PIGGOTT, D. A.; ERLANDSON, K. M.; YARASHESKI, K. E. Frailty in HIV: Epidemiology, biology, measurement, interventions, and research needs. **Current HIV/AIDS reports**, v. 13, n. 6, p. 340–348, 2016.

POURCHER, V. et al. Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and

economic analysis using a claims database in France. **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0243529, 2020.

REES, H. C. et al. Measuring frailty in HIV-infected individuals. Identification of frail patients is the first step to amelioration and reversal of frailty. **Journal of Visualized Experiments**, n. 77, 2013.

ROCKWOOD, K.; MITNITSKI, A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological sciences and Medical Sciences*, v. 62, n. 7, p. 722–727, 2007.

RUDERMAN, S. A. et al. Development of frail RISC-HIV: a risk score for predicting frailty risk in the short-term for care of people with HIV. **AIDS (London)**, 2023.

SABIN, C. A.; REISS, P. Epidemiology of ageing with HIV: What can we learn from cohorts? **AIDS**, v. 31, n. Supplement 2, p. S121–S128, 2017.

SÁNCHEZ-CONDE, M. et al. Why are people with HIV considered “older adults” in their fifties? **European Geriatric Medicine**, v. 10, n. 2, p. 183–188, 2019.

SCHERBOV, S.; SANDERSON, W. C. New Approaches to the Conceptualization and Measurement of Age and Ageing. **Developments in Demographic Forecasting**, p. 243–258, 2020.

SCHRACK, J. A, et al. Accelerated longitudinal gait speed decline in HIV-infected older men. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome (1999)**, v. 70, n. 4, p. 370-376, 2015.

SCHRACK, J. A, Jaco et al. Effect of HIV-infection and cumulative viral load on age-related decline in grip strength. **AIDS (London England)**, v. 30, n. 17, p. 2645-2652, 2016.

SCOTT, S.; CONSTANTINE, L. M. The Lazarus syndrome: a second chance for life with HIV infection. **Journal of the American Pharmaceutical Association (1996)**, v. 39, n. 4, p. 462–466, 1999.

SELLERS, C. J.; WOHL, D. A. Antiretroviral therapy: when to start. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 403–420, 2014.

SHARMA, A. et al. Frailty as a predictor of falls in HIV-infected and uninfected women. **Antiviral Therapy**, v. 24, n. 1, p. 51–61, 2019.

SHEPPARD, D. P. et al. Frequency and Correlates of Subjective Cognitive Impairment in HIV Disease. **AIDS and Behavior**, v. 23, n. 3, p. 617-626, 2019.

SHIP, J. A.; WOLFF, A.; SELIK, R. M. Epidemiology of acquired immune deficiency syndrome in persons aged 50 years or older. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 4, n. 1, p. 84–88, 1991.

SIDDIQI, K. A. et al. Ageing with HIV in the United States: Changing trends in inpatient hospital stays and comorbidities, 2003-2015. **HIV Medicine**, v. 24, n. 1, p.

93–103, 2023.

SILVA, C. G. S. DA. Serviço de assistência especializada (SAE): uma experiência profissional. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 27, p. 156–163, 2007.

SINGH, H. K. et al. From one syndrome to many: Incorporating geriatric consultation into HIV care. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 3, p. 501–506, 2017.

SIRIWARDHANA, D. D. et al. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 8, n. 3, p. e018195, 2018.

SMIT, E. et al. Frailty, food insecurity, and nutritional status in people living with HIV. **The Journal of Frailty & Aging**, v. 4, n. 4, p. 191-197, 2015a.

SMIT, M. et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 7, p. 810–818, 2015.

SOARES, G. B. et al. ORAL HEALTH STATUS OF PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS. **Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry**, v. 34, n. 4, p. 176-184, 2014.

SOKOYA, T. et al. HIV as a cause of immune activation and immunosenescence. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1–16, 2017.

STENHOLM, S. et al. Natural course of frailty components in people who develop frailty syndrome: Evidence from two cohort studies. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 74, n. 5, p. 667–674, 2019.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 22, p. 2283–2296, 2006.

SUN-SUSLOW, N. et al. Frailty syndrome is associated with poorer self-reported sleep quality among older persons with human immunodeficiency virus. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 38, n. 2, p. 87–96, 2022.

TAN, J. Y. et al. Food insecurity and frailty among women with and without HIV in the United States: a cross-sectional analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 24, n. 6, p. e25751, 2021.

TANCREDI, M. V.; WALDMAN, E. A. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: a cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 599, 2014.

TAVOSCHI, L. et al. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004–15: an analysis of surveillance data. **The Lancet HIV**, v. 4,

n. 11, p. e514–e521, 2017.

TEGENE, Y. et al. Physical activity level and associated factors among adult HIV patients in Ethiopia. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 123, 2022.

THEOU, O. et al. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. **Ageing Research Reviews**, v. 21, p. 78–94, 2015.

TITON, J. P. et al. Sociodemographic, behavioral, and geriatric characteristics in older adults with and without HIV: A case-control study: A case-control study. **Medicine**, v. 100, n. 30, p. e26734, 2021.

TSAKONA, D. et al. Mapping frailty in people living with HIV: A nationwide study in Greece. **HIV Medicine**, v. 24, n. 2, p. 170–179, 2023.

TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future: Three decades of antiretroviral therapy. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 2, p. 182–194, 2015.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2022. Disponível em: <https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update_en.pdf>. Acesso em 22 jan. 2023.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global AIDS Strategy 2021-2026 - End Inequalities. End AIDS. 2021. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/Global-AIDS-Strategy-2021-2026>>. Acesso em 22 jan. 2023.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Disponível em: <<https://www.aidsdatahub.org/resource/danger-unaids-global-aids-update-2022>>. Acesso em 22 jan. 2023.

VAN EPPS, P.; KALAYJIAN, R. C. Human immunodeficiency virus and aging in the era of effective antiretroviral therapy. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 4, p. 791–810, 2017.

VELLA, S. et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. **AIDS**, v. 26, n. 10, p. 1231–1241, 2012.

VERHEIJ, E. et al. Frailty is associated with mortality and incident comorbidity among middle-aged human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative participants. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 6, p. 919–928, 2020.

WALSTON, J.; BUTA, B.; XUE, Q.-L. Frailty screening and interventions: Considerations for clinical practice. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 34, n. 1, p. 25–38, 2018.

WARE, D. et al. Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016. **PloS One**, v. 13, n. 9, p. e0203890, 2018.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization Technical report series**, v. 894, p. i–xii, 1–253, 2000.

WILLIG, A. L.; OVERTON, E. T.; SAAG, M. S. The silent epidemic - frailty and aging with HIV. **Total Patient Care in HIV & HCV**, v. 1, n. 1, p. 6–17, 2016.

WING, E. J. HIV and aging. **International journal of infectious diseases**, v. 53, p. 61–68, 2016.

WULUNGGONO, W. et al. Frailty among HIV-1 infected adults under antiretroviral therapy in Indonesia. **Current HIV Research**, v. 17, n. 3, p. 204–213, 2019.

XUE, Q.-L. et al. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 63, n. 9, p. 984–990, 2008.

XUE, Q.-L. The frailty syndrome: definition and natural history. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 27, n. 1, p. 1–15, 2011.

YAMADA, Y. et al. Prevalence of frailty and prefrailty in people with human immunodeficiency virus aged 50 or older: A systematic review and meta-analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. ofac129, 2022.

YEOH, H.-L. et al. Frailty in men living with HIV: a cross-sectional comparison of three frailty instruments. **Antiviral Therapy**, v. 23, n. 2, p. 117–127, 2018.

ZAMUDIO-RODRÍGUEZ, A. et al. Association between frailty and HIV-associated neurodegenerative disorders among older adults living with HIV. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 34, n. 5, p. 449–455, 2018.

ZEBALLOS, D.; LINS, L.; BRITES, C. Frailty and its association with health related quality of life in older HIV patients, in Salvador, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 35, n. 11–12, p. 1074–1081, 2019.

ZHANG, Y. et al. Association Between Number of Teeth, Denture Use and Frailty: Findings from the West China Health and Aging Trend Study. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 24, n. 4, p. 423–428, 2020.

ZHOU, Q. et al. The association between physical frailty and injurious falls and all-cause mortality as negative health outcomes in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 126, p. 193–199, 1 nov. 2022.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados

Nº DO PACIENTE: _____

Projeto Síndrome da Fragilidade

A. VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. Nome: _____
2. Data: ____/____/____
3. Local de atendimento do paciente: () CR () AEHU
4. Município de residência: () Londrina () Outros _____
5. Nº do prontuário: _____ ID: _____
6. Sexo: () Masculino () Feminino
7. Data de Nascimento: ____/____/____
8. Idade (em anos completos): _____
9. Faixa etária: () 50 a 59 anos () 60 a 69 anos () 70 anos ou mais
10. Cor da pele: () Branca () Não branca (parda, preta, amarela, indígena)
11. Situação conjugal: () Com parceiro íntimo () Sem parceiro íntimo
12. Escolaridade (em anos de estudo):
() Nenhum () 1 a 3 anos () 4 a 7 anos () 8 a 11 anos () 12 anos ou mais
13. Ocupação: _____
14. Trabalho remunerado: () Sim () Não
15. Coabitação: () Mora sozinho () Mora acompanhado
16. Se acompanhado: quantas pessoas residem no mesmo domicílio? _____
17. Critério de Classificação Econômica Brasil:

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louça	0	3	6	6	6

Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe da família		
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0	
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1	
Fundamental II completo / Médio incompleto	2	
Médio completo / Superior incompleto	4	
Superior completo	7	
Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

Pontuação do Paciente: _____

Classes:

() A () B () C () D () E

B. VARIÁVEIS RELACIONADAS A HÁBITOS DE VIDA

1. Tabagismo:

() Fumante: fuma atualmente ou parou de fumar há menos de um ano

() Não fumante (ex-fumante ou nunca fumou)

2. Consumo de bebidas alcóolicas:

() Consumo irregular (menos de três dias na semana)

() Consumo regular (três ou mais dias na semana)

3. Uso atual de drogas ilícitas:

() Não faz uso () Faz uso

4. Atividade física (Questionário Minnesota de Atividades Físicas, Esportes e Lazer – adaptado de Lustosa et al., 2011)

Atividades realizadas nas últimas duas semanas:

Seção A: Caminhada		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
010	Caminhada recreativa					
020	Caminhada para o trabalho					
030	Uso de escadas quando o elevador está disponível					
040	Caminhada ecológica					

050	Caminhada com mochila					
060	Alpinismo/escalando montanhas					
115	Ciclismo recreativo/por prazer					
125	Dança – salão, quadrilha e/ou discoteca, danças regionais					
135	Dança/ginástica – aeróbica, balé					
140	Hipismo/andando a cavalo					
Seção B: Exercícios de condicionamento		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
150	Exercícios domiciliares					
160	Exercícios em clube/em academia					
180	Combinação de caminhada/corrída leve					
200	Corrida					
210	Musculação					
Seção C: Atividades aquáticas		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
220	Esqui aquático					
235	Velejando em competição					
250	Canoagem ou remo recreativo					
260	Canoagem ou remo em competição					
280	Natação em piscina (pelo menos 15 metros)					
295	Canoagem em viagem de acampamento					
310	Mergulho autônomo					
320	Mergulho livre - snorkel					
Seção D: Atividades de inverno		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
340	Esquiar na montanha					
350	Esquiar no plano					
360	Patinação no gelo ou sobre rodas					
370	Trenó ou tobogã					
Seção E: Esportes		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
390	Boliche					
400	Voleibol					
410	Tênis de mesa					
420	Tênis individual					
430	Tênis de duplas					
480	Basquete sem jogo (bola ao cesto)					
490	Jogo de basquete					
500	Basquete como juiz					
520	Handebol					
530	Squash					
540	Futebol					
070	Dirigir carro de golfe					
080	Caminhada, tirando os tacos de golfe do carro					
090	Carminhada carregando os tacos de golfe					
Seção F: Atividades no jardim e na horta		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
550	Cortar a grama dirigindo um carro de cortar grama					
560	Cortar a grama andando atrás do cortador de grama motorizado					
570	Cortar a grama empurrando o cortador de grama manual					

580	Tirando o mato e cultivando o jardim/horta					
590	Afofar, cavando e cultivando a terra no jardim e na horta					
600	Trabalhando com ancinho na grama					
610	Remoção de neve/terra com pá					
Seção G: Atividades de reparos domésticos		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
620	Carpintaria em oficina					
630	Pintura interna de casa ou colocação de papel de parede					
640	Carpintaria do lado de fora de casa					
650	Pintura exterior de casa					
Seção H: Pesca		Não	Sim	Média vezes/semana	H	Min
660	Pesca na margem do rio					
670	Pesca em correnteza com botas					

Gasto calórico (kcal/sem) = MET x peso corporal (kg) x [tempo da atividade (min) / 60] = _____

C. VARIÁVEIS DE MORBIDADE

Depressão () Diabetes Mellitus (DM) () Dislipidemias ()

Acidente Vascular Encefálico (AVE) () Coronariopatias ()

Insuficiência cardíaca congestiva () Doença da tireóide ()

Dor Crônica () Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ()

Doença Renal Crônica () Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ()

Outras () _____

Internação no último ano: () Sim () Não

Quedas referidas no último ano:

() Nenhuma queda () Duas quedas ou mais

Uso contínuo de medicamentos além da TARV: () Sim () Não

Se faz uso contínuo de medicamentos:

Quais: _____

D. VARIÁVEIS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

1. Peso: _____

2. Altura: _____

3. IMC: _____

4. Número de dentes presentes:

() Edêndulo () ≤ 20 dentes () Mais de 20 dentes

5. Uso de prótese dentária: () Sim () Não

E. MEDIDAS DA CAPACIDADE FUNCIONAL

E1. TESTE DE KATZ: Avaliação das Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD)

1 Banho: () Sem ajuda () Com ajuda parcial () Com ajuda total

2 Vestir: () Sem ajuda () Com ajuda parcial () Com ajuda total

3 Banheiro: () Sem ajuda () Com ajuda parcial () Com ajuda total

4 Transferência: () Sem ajuda () Com ajuda parcial () Com ajuda total

5 Continência: () Contínente () Incontínente

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Com ajuda total

6 Alimentação: () Sem ajuda () Com ajuda parcial () Com ajuda total

0 – Independente para todas as atividades

1 – Dependente para uma atividade

2 – Dependente para duas atividades

3 – Dependente para três atividades

4 – Dependente para quatro atividades

5 – Dependente para cinco atividades

6 – Dependente para seis atividades

E2. TESTE DE LAWTON: Avaliação das Atividades Instrumentais da Vida Diária (AIVD)

1 Consegue usar o telefone?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

2 Consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

3 Consegue fazer compras?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

4 Consegue preparar suas próprias refeições?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

5 Consegue arrumar a casa ou fazer pequenos trabalhos domésticos?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

6 Consegue lavar e passar sua roupa?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

7 Consegue tomar seus remédios na dose e horários corretos?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

8 Consegue cuidar de suas finanças?

() Sem ajuda () Com ajuda parcial () Não consegue

0 - Independente para todas as atividades

1 - Dependente (parcial ou total) para uma atividade

2 - Dependente (parcial ou total) para duas atividades

3 - Dependente (parcial ou total) para três atividades

4 - Dependente (parcial ou total) para quatro atividades

5 - Dependente (parcial ou total) para cinco atividades

6 - Dependente (parcial ou total) para seis atividades

7 - Dependente (parcial ou total) para sete atividades

8 - Dependente (parcial ou total) para todas as atividades

F. MEDIDAS DO ASPECTO COGNITIVO

F1 Questões cognitivas subjetivas

Alterações de memória:

Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive os mais recentes? () Não () Sim

Lentificação psicomotora:

Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas? () Não () Sim

Falhas na atenção:

Você tem dificuldades para prestar atenção, por exemplo, para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme? () Não () Sim

F2. Mini Exame do Estado Mental (MEEM):

a) ORIENTAÇÃO (dar 1 ponto para cada resposta correta):

- Qual o dia da semana? ()
- Qual o dia dos mês? ()
- Qual o ano? ()
- Qual a hora aproximada? ()
- Qual o local específico? (sala, consultório, ...) ()
- Qual Instituição? (CRT, AEHU...) ()
- Qual bairro ou rua próxima? ()
- Qual cidade? ()
- Qual Estado? ()

b) MEMÓRIA IMEDIATA (dar 1 ponto para cada resposta correta):

Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o(a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Memorize-as, pois eu vou perguntar por elas, novamente, dentro de alguns minutos. As palavras são: CARRO [pausa], VASO [pausa], BOLA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim.

- CARRO ()
- VASO ()
- BOLA ()

c) ATENÇÃO E CÁLCULO (dar 1 ponto para cada resposta correta):

Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) falasse o nome dos meses do ano em ordem invertida. Dê um ponto para cada mês correto. (Total de pontos possíveis = 5):

- DEZEMBRO ()
- NOVEMBRO ()
- OUTUBRO ()
- SETEMBRO ()
- AGOSTO ()

d) MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO:

Quais são as 3 palavras que eu pedi que o Sr(a) memorizasse? [Não forneça pistas]. Dê um ponto para cada resposta correta:

CARRO ()

VASO ()

BOLA ()

e) LINGUAGEM (dê um ponto para cada resposta correta):

Aponte o lápis e o relógio e pergunte:

O que é isto? (lápis): ()

O que é isto? (relógio) ()

Agora eu vou pedir para o(a) Sr(a) repetir o que eu vou dizer:

Então repita uma vez: "NEM AQUI, NEM ALI, NEM, LÁ" ()

Pegue este papel com a mão direita [pausa], dobre-o ao meio [pausa] e, em seguida, coloque-o no chão:

a) Pegar com a mão direita: ()

b) Dobrar ao meio: ()

c) Colocar no chão: ()

Ler e obedecer: "FECHE OS OLHOS": ()

Escrever uma frase: ()

Copiar um desenho: ()

Pontuação do paciente = (____/ 30)

G. VARIÁVEIS RELACIONADAS AO HIV

1. Data da primeira sorologia para HIV: ____/____/____

2. Provável modo de transmissão:

Sexual: () heterossexual () homossexual () bissexual

Sanguínea: () uso de drogas injetáveis () transfusão de sangue e derivados

() acidente com material biológico

3. Situação por ocasião do diagnóstico:

() HIV () Aids

4. Contagem de Linfócitos T CD4+ inicial: _____

5. Contagem de Linfócitos T CD4+ mais baixa: _____

6. Contagem de Linfócitos T CD4+ atual: _____

7. Contagem de Linfócitos T CD8+ atual: _____

8. Relação CD4+/CD8+ atual: _____

9. Contagem de carga viral inicial: _____

10. Doenças oportunistas já apresentadas:

11. Terapia antirretroviral (TARV):

11a Data de início da TARV: ____/____/____

11b Esquema atual: _____

11c Data do esquema atual: ____/____/____

11d Esquemas utilizados anteriormente:

Esquema 1: _____ Data início: ____/____/____

Esquema 2: _____ Data início: ____/____/____

Esquema 3: _____ Data início: ____/____/____

Esquema 4: _____ Data início: ____/____/____

Esquema 5: _____ Data início: ____/____/____

Esquema 6: _____ Data início: ____/____/____

APÊNDICE B

Formulário para avaliação do fenótipo de fragilidade

Dados atuais do paciente: Peso _____ Altura _____ IMC _____

Critério 1. Perda de peso

Perda de peso não intencional: $\geq 4,5$ kg ou $\geq 5\%$ do peso corporal nos últimos 12 meses:

Não Sim

Critério 2. Exaustão

Com que frequência, na última semana, sentiu que tudo o que fez exigiu um grande esforço?

Nunca ou raramente (menos de 1 dia)

Poucas vezes (1 – 2 dias)

Algumas vezes (3 – 4 dias)

A maior parte do tempo (5 – 7 dias)

Com que frequência, na última semana, sentiu que não pôde fazer nada?

Nunca ou raramente (menos de 1 dia)

Nunca ou raramente (menos de 1 dia)

Poucas vezes (1 – 2 dias)

Algumas vezes (3 – 4 dias)

A maior parte do tempo (5 – 7 dias)

Respondeu “algumas vezes” ou “a maior parte do tempo” em pelo menos uma das perguntas:

Não Sim

Critério 3. Fraqueza muscular

Força de prensão palmar mão dominante:

3.1 Primeira medida: _____ kgf

3.2 Segunda medida: _____ kgf

3.3. Terceira medida: _____ kgf

Média: _____ kgf

Fraqueza: () Não () Sim

Critério 4. Lentidão de marcha

Velocidade de marcha (distância percorrida de 4,6m): _____ segundos

Lentidão de marcha: () Não () Sim

Critério 5. Baixo nível de atividade física (Questionário Minnesota de atividades físicas, esporte e lazer)

Gasto calórico (kcal/sem): _____

Baixa atividade física () Não () Sim

Classificação:

0 critérios = robusto

1-2 critérios = pré-frágil

≥ 3 critérios = frágil

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“SÍNDROME DA FRAGILIDADE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV ATENDIDOS NO MUNICÍPIO DE LONDRINA - PARANÁ”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa “Síndrome da Fragilidade em pacientes infectados pelo HIV atendidos no município de Londrina - Paraná”, a ser realizada no “ambulatório de moléstias infecciosas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (AEHU) e no Centro de Referência em HIV/Aids (Centro de Referência Dr. Bruno Piancastelli Filho) da Prefeitura do Município de Londrina”.

A síndrome da fragilidade representa um importante problema de saúde pública, pois tem como principais consequências a diminuição da autonomia e independência do indivíduo, gerando aumento das quedas e internações.

Sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte maneira: respondendo às perguntas de um questionário e realizando duas tarefas simples: um teste de força de preensão palmar – você estará confortavelmente sentado e será orientado a apertar com a sua mão dominante um aparelho (chamado dinamômetro) e esse aparelho medirá a sua força e, um teste de caminhada – você caminhará, como você caminha habitualmente, em um terreno plano, a uma curta distância (4,6 metros) no mesmo ambulatório que você já frequenta e será medida a velocidade de sua caminhada. Dados também serão coletados de seu prontuário.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Esclarecemos ainda, que você não pagará e nem será remunerado (a) por sua participação.

Os dados obtidos com a realização dessa pesquisa poderão ajudar na adoção de medidas que venham a contribuir para a prevenção da fragilidade em pessoas infectadas pelo HIV. Os riscos dessa pesquisa são considerados mínimos, podendo você vir a sentir algum cansaço durante a realização do questionário ou dos testes físicos (preensão palmar e caminhada). Se isso acontecer, a pesquisa será interrompida até que você se sinta confortável para retomar a atividade.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá contatar a coordenadora da pesquisa, professora Susana Lílian Wiechmann, na unidade de moléstias infecciosas do Hospital Universitário, telefone (43) 3371-2237 e email: swiechmann@uel.br, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao prédio do LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de _____ de 20__

Pesquisador Responsável: _____

Susana Lílian Wiechmann
RG: 18129552 - SSP

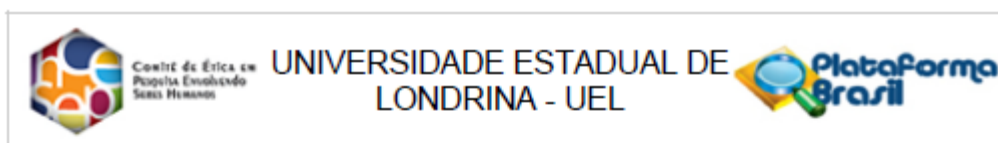
Eu, _____, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: ____/____/____.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME DA FRAGILIDADE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV ATENDIDOS NO MUNICÍPIO DE LONDRINA - PARANÁ

Pesquisador: Susana Lilian Wiechmann

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17961119.9.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.558.689

Apresentação do Projeto:

Após mais de três décadas do início da epidemia da aids, os avanços alcançados no conhecimento sobre a doença e seu tratamento são inegáveis. A aids passou de uma doença com evolução para a fatalidade em todos os casos em um período variável de tempo, para uma doença potencialmente controlável, com características de doença crônica. Como consequência dessa evolução mais favorável a taxa de mortalidade caiu e uma parcela significativa da população infectada pelo HIV envelheceu. A despeito do ganho considerável em saúde e sobrevida, a expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV ainda é inferior quando comparada à da população geral. Pessoas que vivem com HIV sofrem com envelhecimento precoce e têm alta prevalência de comorbidades relacionadas à idade. Fragilidade é uma síndrome geriátrica caracterizada pela diminuição da reserva energética e redução da resistência aos estressores. Resulta do declínio dos sistemas fisiológicos e causa maior vulnerabilidade às condições adversas à saúde da pessoa idosa. A infecção pelo HIV acelera o desenvolvimento de fragilidade mesmo em pacientes com supressão viral. Este estudo objetiva avaliar a prevalência da síndrome da fragilidade em pacientes infectados pelo HIV atendidos no município de Londrina, Paraná. Trata-se de um estudo transversal, analítico e quantitativo. A população será constituída por pacientes infectados pelo HIV, de 50 anos ou mais de idade, em uso regular de medicação antirretroviral há pelo menos dois anos, acompanhados em dois serviços públicos de atenção especializada em HIV/Aids. Será aplicado questionário e utilizado o "fenótipo de fragilidade de Fried" para a medida da fragilidade. A tabulação e a análise

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 3.558.689

de dados serão feitas por meio do programa estatístico SPSS versão 22.0. O intervalo de confiança adotado será de 95% (IC95%). Esperase que este estudo contribua para um melhor entendimento da epidemia da aids em idosos, auxilie os profissionais de saúde no atendimento desses pacientes e forneça elementos aos gestores na reestruturação das estratégias de assistência a essa parcela de pacientes infectados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar a prevalência e os fatores associados à síndrome da fragilidade em adultos de 50 anos ou mais de idade infectados pelo HIV e atendidos nos serviços públicos de atenção especializada em HIV/Aids do município de Londrina, PR.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar os indivíduos quanto às variáveis demográficas, socioeconômicas e clínicas;
- Estimar a frequência da síndrome da fragilidade nesse grupo de pacientes;
- Identificar os fatores associados à síndrome da fragilidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos dessa pesquisa são considerados mínimos, podendo o paciente vir a sentir algum cansaço durante a realização do questionário ou dos testes físicos (preensão palmar e caminhada). Se isso acontecer, a pesquisa será interrompida até que ele se sinta confortável para retomar a atividade.

Benefícios:

Espera-se que este estudo contribua para um melhor entendimento da epidemia da aids em idosos no município de Londrina, auxilie os profissionais responsáveis pelo atendimento quanto ao reconhecimento mais precoce da fragilidade nesse grupo de pacientes e forneça elementos aos gestores na reestruturação das estratégias de assistência a essa parcela de pacientes infectados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa de tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UEL. Estudo transversal, analítico e quantitativo, que será realizado no ambulatório de moléstias infecciosas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (AEHU) e no Centro de Referência em HIV/Aids da Prefeitura do Município de Londrina. A

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

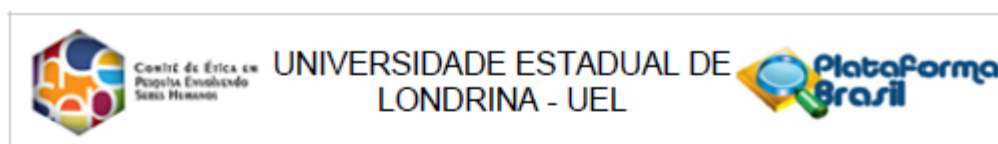
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.558.689

Recomendações:

Prezada pesquisadora, recomendamos inserir na plataforma, no campo "Centros Coparticipantes", o Hospital Universitário juntamente com a Autarquia de Saúde de Londrina.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora atendeu todas as pendências listadas por este CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

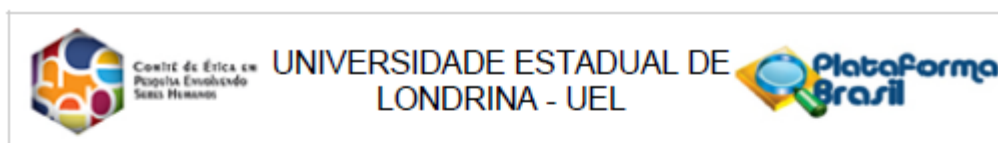
- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: LABESC - Sala 14				
Bairro: Campus Universitário		CEP: 86.057-970		
UF: PR	Município: LONDRINA			
Telefone: (43)3371-5455		E-mail: cep268@uel.br		



Continuação do Parecer: 3.558.689

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1401056.pdf	03/09/2019 19:23:24		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.docx	03/09/2019 19:22:41	Susana Lilian Wiechmann	Aceito
Outros	Sigilo.docx	03/09/2019 19:14:08	Susana Lilian Wiechmann	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DiretoriaHU.docx	03/09/2019 19:11:23	Susana Lilian Wiechmann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/09/2019 19:08:59	Susana Lilian Wiechmann	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Secretaria_Saude.jpeg	24/07/2019 22:29:53	Susana Lilian Wiechmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Pesquisa.doc	24/07/2019 22:19:17	Susana Lilian Wiechmann	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 06 de Setembro de 2019

Assinado por:
Oswaldo Coelho Pereira Neto
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970
 UF: PR Município: LONDRINA
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br

ANEXO B – Comunicação de submissão do Artigo 1

Mensagem original

ID da mensagem	<0101018745777da0-85c464cf-ec99-4396-8032-737133dc5467-000000@us-west-2.amazonaws.com>
Criado em:	3 de abril de 2023 às 01:54 (entregue após 1 segundo)
De:	Subaysala Prabhu <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Para:	swiechmann@uel.br
Assunto:	HIV Medicine - Account Created in ScholarOne Manuscripts
SPF:	PASS com o IP 54.240.27.66 Saiba mais
DKIM:	'PASS' com o domínio manuscriptcentral.com Saiba mais
DMARC:	'PASS' Saiba mais

Title: Frailty and prefrailty in people 50 years or older living with HIV: a gender perspective

Running head: A gender perspective on frailty and HIV

Susana Lilian WIECHMANN^{1,2}, Alexandre Mestre TEJO¹, Manuel Victor Silva INÁCIO¹,

Arthur Eumann MESAS^{2,3*}, Vicente MARTÍNEZ-VIZCAÍNO^{3,4}, Marcos Aparecido Sarria CABRERA²

¹ Division of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil.



² Postgraduate Program in Public Health, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil.

³ Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain.

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.

* **Corresponding author:** Alexandre Mestre TEJO, Rua Doutor Melo Alves, 268, 01417-010, São Paulo, Brazil. E-mail: alexandre.tejo@uel.br

ANEXO C – Comunicação de submissão do Artigo 2

de: **Editorial Assistant via** <pen-bounces@emnuvens.com.br>
responder a: Editorial Assistant <secretaria@ggaging.com>
para: Susana Lilian Wiechmann <swiechmann@uel.br>,
Manuel Victor Silva Inácio <manuelvsinacio@gmail.com>,
Arthur Eumann Mesas <arthur.emesas@uclm.es>,
Marcos Aparecido Sarria Cabrera <marcoscabrera@uel.br>
data: 12 de jun. de 2023, 12:17
assunto: [GGA] Submission Acknowledgement
enviado por: emnuvens.com.br
Segurança:  Criptografia padrão (TLS) [Saiba mais](#)
 : Mensagem importante de acordo com o algoritmo do Google.



Editorial Assistant via <pen-bounces@emnuvens.com.br>

12:17 (há 8 horas)



para mim, Manuel, Arthur, Marcos ▾

Hello,

Alexandre Mestre Tejo has submitted the manuscript, "FRAILTY PHENOTYPE IN PEOPLE LIVING WITH HIV AGED 50 YEARS OR OLDER: THE ROLE OF LOW PHYSICAL ACTIVITY" to Geriatrics, Gerontology and Aging.

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

Editorial Assistant

Geriatrics, Gerontology and Aging

Official Scientific Journal of the Brazilian Society of Geriatrics and Gerontology