



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE**

**PREVALÊNCIA E FATORES DETERMINANTES DE  
FRAGILIDADE E A SUA ASSOCIAÇÃO COM A QUALIDADE DE  
VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM IDOSOS VIVENDO COM  
HIV EM SALVADOR, BRASIL**

**Diana Reyna Zeballos Rivas**

**SALVADOR**

**2019**

**DIANA REYNA ZEBALLOS RIVAS**

**PREVALÊNCIA E FATORES DETERMINANTES DE FRAGILIDADE E A  
SUA ASSOCIAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À  
SAÚDE EM IDOSOS VIVENDO COM HIV EM SALVADOR, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Brites**

**SALVADOR**

**2019**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Zeballos Rivas, Diana Reyna

Prevalência e fatores determinantes de fragilidade  
e a sua associação com a Qualidade de Vida Relacionada  
à Saúde em idosos vivendo com HIV em Salvador, Brasil  
/ Diana Reyna Zeballos Rivas. -- Salvador, 2019.  
74 f.

Orientador: Dr. Carlos Brites.  
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós Graduação em  
Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia,  
Faculdade de Medicina da Bahia, 2019.

1. Fragilidade. 2. HIV. 3. AIDS. 4. Idosos. 5.  
Envelhecimento. I. Brites, Carlos. II. Título.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

**Eduardo Martins Netto (Professor Adjunto – PPGMS/UFBA)**

Doutorado em Medicina e Saúde

**Mansueto Gomes Neto (Professor Adjunto – PPGMS/UFBA)**

Doutorado em Medicina e Saúde

**Marinho Marques da Silva Neto (Professor – Medicina/UNEB)**

Pós-Doutorado em Medicina e Saúde

**SALVADOR**

**2019**

*Para Sandra e Reynaldo*

## AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que fizeram parte do percorrido nestes dois anos, com a sua colaboração e apoio tornaram possível a realização e finalização do presente trabalho.

Aos meus pais Reynaldo Javier Zeballos Daza e Sandra Lizett Rivas Barrero e aos meus irmãos Dennis e Dereck que sempre foram meu exemplo e minha motivação para continuar.

Ao meu orientador o Professor Dr. Carlos Brites, quem acertadamente me encaminhou para seguir este tema, obrigada pela confiança, a paciência, a colaboração e a orientação para desenvolver o presente trabalho.

À Juan Pablo Aguilar Ticona pelo incentivo, compreensão e carinho brindado sempre no meio de uma brincadeira.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPGMS) pelo conhecimento outorgado com dedicação e empenho. Aos professores que participaram da comissão examinadora por sua participação e o tempo dedicado.

Aos professores Dra. Liliane Lins e Dr. Eduardo Netto pelos conselhos e colaboração com as análises estatísticas.

Às funcionárias do PPGMS, Carina e Fernanda, pela paciência e disponibilidade.

Ao pessoal do Serviço de Infectologia, às funcionárias da Sala de Pesquisa do Ambulatório Magalhaes Netto e ao pessoal do LAPI pela acolhida e disponibilidade constante durante a coleta de dados.

À Whitney Howell pela amizade e pela colaboração na realização das entrevistas, à Estela Luz pelo apoio e por fazer tudo o possível para conseguir os dados que precisava.

À Universidade Federal da Bahia (UFBA) por me abrir as portas e me oferecer oportunidades além da minha formação no mestrado.

À Organização dos Estados Americanos (OEA) pela oportunidade e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Às amigas e aos amigos que esta experiência me deu a oportunidade de conhecer, obrigada por me fazer sentir mais perto de casa.

À minha família toda, ao *mambo N°5*, às minhas amigas Fabiola, Carmen, Katherine e ao Renato, apesar da distância sempre senti o seu carinho presente.

À todos os pacientes participantes da pesquisa, fundamentais para o desenvolvimento do projeto, obrigada pela paciência e colaboração.

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>ALIVE</b>	Estudo de Experiência Intravenosa Ligada à AIDS
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CES-D</b>	Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos
<b>CHS</b>	Estudo de Saúde Cardiovascular
<b>eGFR</b>	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
<b>FI</b>	Índice de fragilidade
<b>FRP</b>	Fenótipo Relacionada a Fragilidade
<b>HAART</b>	Terapia Antirretroviral de Alta Eficiência
<b>HAILO</b>	Estudo observacional longitudinal de Infecção pelo HIV, envelhecimento e função.
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HRQoL</b>	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde
<b>HUPES</b>	Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>INNTR</b>	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
<b>INTR</b>	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
<b>MACS</b>	Estudo de Coorte Multicêntrico de AIDS
<b>MCS</b>	Componente Sumário Mental
<b>PCS</b>	Componente Sumário Físico
<b>SINAN</b>	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
<b>SISCEL</b>	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
<b>TARV</b>	Terapia Antirretroviral
<b>WIHS</b>	Estudo de saúde interagencial de mulheres

## LISTS OF ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Virus
<b>ALIVE</b>	AIDS Linked to the IntraVenous Experience Study
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CAPES</b>	National Council for the Improvement of Higher Education
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiological Studies Depression
<b>CHS</b>	Cardiovascular Health Study
<b>eGFR</b>	Estimated Glomerular Filtration Rate
<b>FI</b>	Frailty Index
<b>FRP</b>	Frailty Related Phenotype
<b>HAART</b>	Highly Active Antiretroviral Therapy
<b>HAILO</b>	HIV infection, Aging and Immune Function Long-term Observational Study
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HRQoL</b>	Health Related Quality of Life
<b>HUPES</b>	Prof. Edgard Santos University Hospital
<b>MACS</b>	Multicenter AIDS Cohort Study
<b>MCS</b>	Mental Component Summary
<b>NNRTI</b>	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
<b>NRTI</b>	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
<b>PCS</b>	Physical Component Summary
<b>SINAN</b>	Notification of Injury Information System
<b>SISCEL</b>	National System for Control of CD4+/CD8+ and HIV Viral Load Network
<b>TARV</b>	Antiretroviral Therapy
<b>WIHS</b>	Women's Interagency Health Study



## SUMARIO

RESUMO .....	10
ABSTRACT .....	12
INTRODUÇÃO.....	14
MARCO TEÓRICO .....	16
Envelhecimento .....	16
Envelhecimento e HIV .....	17
Epidemiologia .....	18
Fragilidade e HIV .....	18
Avaliação de fragilidade .....	19
Fenótipo de fragilidade .....	19
Fenótipo relacionado a fragilidade (FRP) .....	21
Frailty Index - Modelo cumulativo de deficiências .....	22
VACS Index.....	22
Prevalência de fragilidade .....	22
Fatores relacionados com fragilidade.....	25
Infecção por HIV.....	26
Caraterísticas Sociodemográficas .....	26
Comorbidades.....	27
Contagem de CD4+ e carga viral .....	28
Terapia Antirretroviral.....	29
Desfechos da fragilidade .....	29
OBJETIVOS .....	31
Objetivo Principal.....	31
Objetivos Secundários.....	31
RESULTADOS.....	32
CONCLUSÕES .....	50
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
PERSPECTIVAS FUTURAS .....	52
REFERÊNCIAS .....	53
ANEXOS .....	58
ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	58
ANEXO 2. FICHA DE DADOS .....	69
ANEXO 3. QUESTIONÁRIO MINNESOTA DE ATIVIDADES FÍSICAS, ESPORTES E LAZER.....	71
ANEXO 4. QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36.....	73

## INDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Critérios usados para definir fragilidade no Cardiovascular Health Study.....	20
Figura 1. Prevalências de fragilidade registradas em vinte e nove estudos realizados em pessoas vivendo com HIV.....	24
Figura 2. Prevalência de pré-fragilidade registradas em vinte estudos realizados em pessoas vivendo com HIV.....	25
Table 1. Demographics, clinical and HIV related characteristics of the study population by frailty status.....	44
Table 2. Multinomial Logistic Regression with Frailty and Pre frailty as the outcome among the study population of older HIV positives in Salvador, Bahia 2017.....	46
Table 3. Health Related Quality of Life scores, compared by frailty categories among the study population of older adults living with HIV in Salvador, Bahia 2017.....	47
Table 4. Multiple Linear Regression with Physical Component Summary and Mental Component Summary as the outcome in the study population of older adults living with HIV in Salvador, Bahia 2017.....	48
Figure 1. Proportion of comorbidities by frailty categories among the study population of older adults living with HIV in Salvador, Bahia 2017.....	49

## RESUMO

**Introdução:** A fragilidade é uma síndrome geriátrica caracterizada pela incapacidade de manter a homeostase, pode se desenvolver precocemente na presença do HIV. A prevalência de fragilidade varia entre 5 e 28%. Os indivíduos frágeis são mais propensos a desfechos adversos na saúde, e pior qualidade de vida. A magnitude deste problema em pessoas vivendo com HIV no Brasil é desconhecida. Esta pesquisa teve como objetivo determinar a prevalência e fatores associados à fragilidade e caracterizar a associação entre fragilidade e qualidade de vida em idosos vivendo com HIV.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 201 adultos vivendo com HIV, com idade igual ou superior a 50, que receberam atendimento ambulatorial entre abril e novembro de 2017, em um centro de referência em Salvador, Brasil. Características demográficas, características relacionadas com a infecção pelo HIV, comorbidades e marcadores de fragilidade foram coletados por meio de um questionário estruturado e através da revisão de prontuários médicos. A fragilidade foi definida de acordo com o fenótipo de fragilidade descrito por Fried et al. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e os fatores relacionados com fragilidade foram identificados usando a regressão logística multinomial. A associação entre fragilidade e qualidade de vida foi testada através de uma regressão linear múltipla.

**Resultados:** Todos os participantes estavam em uso de terapia antirretroviral, exceto um que é controlador de elite. A mediana de idade foi de 55 anos (variação de 50 a 83 anos), 63,7% eram do sexo masculino, 91,6% se auto-identificaram como negros ou pardos. A mediana da contagem de células CD4 foi 673 cel/mm<sup>3</sup> (IIQ 473 - 894) e 88,6% encontravam-se em supressão viral. A prevalência de fragilidade e pré-fragilidade foi de 19,4% e 49,3%

respectivamente. O sexo feminino (OR= 2,75; 95%IC 1,12-6,79, p=0,029), trabalhar (OR=0,24; 95%IC 0,08-0,67, p=0,006) e a presença de dor (OR=4,84; 95%IC 1,93-12,18, p=0,001) estiveram independentemente associadas com fragilidade. Para pré-fragilidade as variáveis associadas foram trabalhar (OR=0,36; 95%IC 0,18-0,71, p=0,004), o uso de Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (OR=7,35; 95%CI 1,32-40,76, p=0,045) e a presença de dor (OR 2,10; 95% CI 1,02-4,33, p=0,023). A fragilidade foi independentemente associada com a diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde.

Conclusões: A prevalência de fragilidade encontrada neste estudo é maior do que a encontrada em estudos realizados no Brasil avaliando fragilidade em idosos da comunidade ao menos 10 anos maiores. Metade dos participantes eram pré-frágeis, indicando a necessidade de melhoria dos cuidados a longo prazo. O manejo da dor é um potencial alvo para realizar intervenções para prevenir fragilidade e melhorar a qualidade de vida.

**PALAVRAS CHAVE:** Fragilidade, HIV, Idosos, AIDS.

## **ABSTRACT**

**Background:** Frailty is a geriatric syndrome that may develop earlier in the presence of HIV. The prevalence of frailty varies between 5 and 28%. Frail individuals are more vulnerable to adverse health outcomes, and poorer quality of life. The magnitude of this problem in people living with HIV in Brazil is unknown. This study aimed to determine the prevalence and factors associated with frailty and to characterize the association between frailty and quality of life in the elderly living with HIV.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted with 201 adults living with HIV, aged 50 or older, who received outpatient care between April and November of 2017 at a referral center in Salvador, Brazil. Demographic characteristics, characteristics related to HIV infection, comorbidities and markers of frailty were collected through a structured questionnaire and through medical records review. Frailty was defined according to the frailty phenotype described by Fried et al. Data was analyzed using descriptive statistics and the factors related to frailty were identified using multinomial logistic regression. The association between frailty and quality of life was tested through a multiple linear regression.

**Results:** All but one patient were on antiretroviral therapy. The median age was 55 years (range 50-83 years), 63.7% were males, and 91.6% identified themselves as black or brown. The median CD4 cell count was 673 cells/mm<sup>3</sup> (IQR 470-900) and 88.1% were on viral suppression. The prevalence of frailty and pre-frailty was 19.4% and 49.3%, respectively. Female (OR 2.75, 95% CI 1.12-6.79, p = 0.029), work (OR 0.24, 95% CI 0.08-0.67, p = 0.006) and the presence of pain (OR 4.84, 95% CI 1.93-12.18, p = 0.001) were independently associated with frailty. For pre-frailty, the associated variables were work (OR 0.36, 95% CI 0.18-0.71, p = 0.004), the use of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (OR 7.35, 95% CI 1.32-40.76, p = 0.045)

and pain (OR 2.10, 95% CI 1.02-4.33,  $p = 0.023$ ). Frailty was independently associated with a decrease in health-related quality of life.

Conclusions: The prevalence of frailty was higher to the prevalence observed in studies conducted in Brazil with elderly of the community at least 10 years older than our study population. Half of the participants were pre-frail, indicating the need for improved long-term care. Pain management is a potential target for interventions to prevent frailty and improve quality of life.

**KEY WORDS:** Frailty, HIV, Elderly, AIDS.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é um sucesso histórico, o desenvolvimento social e econômico contribuíram para a elevação da esperança de vida, a nível mundial o número de pessoas de 60 anos ou mais foi de 962 milhões em 2017<sup>1</sup>. Em países em desenvolvimento este fenômeno está acontecendo mais rápido do que aconteceu em países desenvolvidos, e a população de Brasil é considerada uma das que está envelhecendo com maior rapidez. É esperado que a proporção de idosos cresça de 12,6% em 2017 para 29,6% em 2050<sup>2,3</sup>.

Este fenômeno pode ser observado também em indivíduos com HIV<sup>4</sup>. O aumento da sobrevivência desta população devido à terapia antirretroviral<sup>5</sup>, somado aos novos casos diagnosticados em idosos, levaram ao aumento do número de pessoas acima de 50 anos que vivem com HIV<sup>3,6</sup>. Atualmente, ao redor de 4,2 milhões de pessoas de 50 anos ou mais vivem com HIV no mundo. No Brasil, na mesma faixa etária, foram diagnosticados 11,9% (4.495) dos 37.884 novos casos notificados em 2016, dos quais 60,6% foram homens e 43,6% se encontravam entre os 50 e 54 anos. No mesmo ano, 30% das mortes relacionadas à AIDS ocorreram nessa faixa etária.<sup>7</sup>

Como consequência dos novos desafios que traz o envelhecimento desta população, numerosos estudos foram realizados nos últimos anos para entender este processo na presença da infecção pelo HIV<sup>8,9</sup>. Esta infecção tem sido descrita como um modelo de envelhecimento prematuro, no entanto, evidências crescentes sugerem que os indivíduos com HIV não envelhecem prematuramente mas tem o risco aumentado para condições comumente observadas na velhice<sup>10</sup>. A infecção pelo HIV somada ao processo de envelhecimento aumenta o risco de comorbidades, declínio cognitivo, fragilidade e baixa qualidade de vida<sup>11,12</sup>.

A fragilidade é uma síndrome geriátrica caracterizada pela incapacidade de manter a homeostase, os indivíduos frágeis são mais vulneráveis a desfechos adversos em saúde como quedas, hospitalizações, incapacidade e morte<sup>13</sup>. Na população geral a fragilidade é esperada na velhice, no entanto, pode se desenvolver mais cedo na presença do HIV<sup>14</sup>. A prevalência de fragilidade na população com infecção pelo HIV oscila entre 5 e 28% e esta variação pode ser atribuída aos diferentes desenhos de estudo, características da população e à definição de fragilidade utilizada<sup>8</sup>. Não existe um padrão ouro para o diagnóstico de fragilidade, o fenótipo de fragilidade é o modelo mais amplamente utilizado<sup>13</sup> e com capacidade comprovada para prever eventos adversos nesta população<sup>15,16</sup>. Nos estudos realizados em pessoas com HIV observou-se que os indivíduos frágeis tem mais probabilidade de serem mulheres<sup>11,15,17,18</sup>, de baixo estrato socioeconômico<sup>15</sup>, de baixa escolaridade ou desempregados<sup>15</sup>. As características inerentes à infecção pelo HIV relacionadas com fragilidade foram contagem de CD4 baixa<sup>11,12,15,19</sup>, carga viral detectável<sup>15</sup>, histórico de AIDS e a presença de comorbidades<sup>20</sup>. Dados de fragilidade em indivíduos com HIV são escassos na América Latina e a magnitude deste problema em Brasil não é conhecida. Entender a carga de fragilidade e os fatores relacionados com esta condição pode ajudar a elaborar planos de prevenção e ações de intervenção. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de fragilidade e os fatores associados em adultos idosos vivendo com HIV e caracterizar a associação entre fragilidade e qualidade de vida na mesma população.



## MARCO TEÓRICO

### Envelhecimento

O envelhecimento é um conjunto de processos complexos que levam ao declínio fisiológico e, conseqüentemente ao aumento progressivo do risco para adoecer ou morrer<sup>21</sup>. A velocidade do envelhecimento depende de fatores genéticos, ambientais, biológicos e relacionados aos estilos de vida<sup>3</sup>. Embora este processo seja inevitável, cada pessoa envelhece de forma diferente, sendo que, a progressão varia entre indivíduos e também entre órgãos e sistemas do mesmo indivíduo<sup>21</sup>.

A homeostase é a capacidade do corpo para manter a constância interna que é necessária para o funcionamento ótimo. O envelhecimento afeta o controle homeostático dentro de diferentes sistemas fisiológicos, em condições basais, as pessoas idosas podem manter as funções mesmo na presença de alguma doença, no entanto, se forem expostas a eventos adicionais como temperaturas altas ou baixas, câmbios rápidos de postura, mudanças agudas nos fluidos ou hipovolemia, entre outros, estes indivíduos podem experimentar declínios rápidos e até catastróficos na saúde e na independência<sup>21,22</sup>.

A velhice esta caracterizada pela presença das síndromes geriátricas, condições que só ocorrem nesta etapa da vida e não correspondem a nenhuma doença específica<sup>21</sup>. As síndromes geriátricas são de origem multifatorial e podem ser melhores preditores de desfechos adversos e mortalidade do que só a presença de comorbidades<sup>22</sup>. Os cuidados com a população idosa procuram prevenir o declínio funcional, manter a independência e preservar a qualidade de vida relacionada a saúde<sup>21</sup>.

## **Envelhecimento e HIV**

Nas últimas décadas, os avanços da terapia antirretroviral tem tido um grande impacto na infecção pelo HIV, tornando esta doença em uma condição crônica. O acesso e o uso da terapia antirretroviral combinada prolongou a esperança da vida desta população e diminuiu o risco de transmissão do vírus<sup>5</sup>.

O aumento do número de pessoas acima de 50 anos vivendo com HIV que vem se observando, é resultado da combinação do grupo que está envelhecendo com a doença e dos novos casos diagnosticados entre os idosos<sup>3,4</sup>. Com o envelhecimento desta população, novos desafios surgem e, apesar do uso da terapia antirretroviral, as pessoas vivendo com HIV estão em desvantagem quando comparadas com indivíduos soronegativos<sup>14</sup>. Apesar da redução da morbimortalidade relacionada à AIDS, condições observadas na velhice, tais como comorbidades, multimorbidade e fragilidade, se apresentam precocemente nesta população<sup>23</sup>.

Existem similaridades biológicas entre o envelhecimento e a infecção pelo HIV<sup>14,24</sup>. Estas duas condições estão associadas com o declínio progressivo da capacidade do sistema imunológico para gerar uma resposta adequada, o aumento da idade condiciona a involução do timo, e na infecção pelo HIV ocorre a inibição tímica, ambas situações ocasionam diminuição da contagem e da função dos linfócitos T<sup>25</sup>. A nível celular o dano e perda da capacidade de reparação do DNA estão presentes na velhice e na fragilidade. O encurtamento dos telômeros que ocorre com o aumento de idade também tem sido observado com o uso de inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRN)<sup>3,26</sup>. Outras características presentes com o envelhecimento e o HIV são as mudanças neuroendócrinas, sarcopenia e mudanças imunológicas<sup>24</sup>.

## **Epidemiologia**

A população mundial está envelhecendo, todos os países estão experimentando este fenômeno que está projetado para se acelerar nas próximas décadas<sup>2</sup>. Para 2030 é esperado que a população mundial idosa alcance aproximadamente 1,4 bilhão de pessoas<sup>1</sup>. O crescimento da proporção de idosos em Brasil é um dos mais rápidos no mundo, enquanto em 2017 a população idosa representava 12,6% da população total, para 2050 é esperado que esta proporção cresça para 29,6%<sup>2</sup>.

A definição de idoso varia entre geriatras, pesquisadores e entre agências governamentais, na população geral o ponto de corte se encontra entre os 60 – 75 anos e para pessoas vivendo com HIV são considerados idosos a partir dos 50 anos<sup>3</sup>. Na América Latina os dados epidemiológicos para esta população são limitados. No Brasil, entre 2007 e junho do 2017 foram notificados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) 194.217 casos de infecção pelo HIV, entre estes 20.905 (10,7%) eram pessoas acima de 50 anos, sendo a maior parte (59,6%) do sexo masculino. Entre as mulheres 13,6% são diagnosticadas acima dos 50 anos, e a proporção cai para 9,4% dos homens. Do total de casos notificados 9.526 (4,9%) estiveram na faixa etária de 50 a 54 anos, 5.691 (2,9%) entre 55 e 59 anos e 5.688 (2,9%) de 60 anos ou mais. O número de casos notificados de AIDS tem aumentado nesta faixa etária, de 6,9% em 1990 para 18,7% em 2016<sup>7</sup>.

## **Fragilidade e HIV**

A fragilidade é uma síndrome geriátrica caracterizada por declínios em diferentes sistemas fisiológicos, o que leva a um estado de capacidade diminuída para manter a homeostase e, conseqüentemente, vulnerabilidade aumentada a estressores<sup>13</sup>. Esta condição tem sido extensamente estudada em idosos da comunidade, observando-se que os indivíduos frágeis tem

mais risco para desfechos adversos em saúde como incapacidade, dependência, institucionalização, quedas, feridas, doenças agudas, hospitalização, recuperação lenta ou incompleta de doenças, e morte<sup>21</sup>.

A fragilidade é uma condição dinâmica e multifatorial que afeta as áreas física, psicológica e social dos indivíduos<sup>21-23</sup>. Fried et al observaram que a fragilidade, as comorbidades e a incapacidade estão relacionadas mas não são a mesma condição, as comorbidades são um fator de risco para desenvolver fragilidade, enquanto a incapacidade é um desfecho da fragilidade<sup>13</sup>.

Com o aumento da proporção de indivíduos envelhecendo com HIV esta condição tem se tornado importante. As prevalências encontradas nesta população são maiores do que as encontradas na população geral e a ocorrência de fragilidade foi detectada, em média dez anos antes da apresentação observada em não infectados pelo vírus<sup>14</sup>. A fragilidade parece estar relacionada com a inflamação e a infecção pelo HIV condiciona a um estado inflamatório crônico, observado apesar da supressão viral<sup>25</sup>.

### **Avaliação de fragilidade**

Na prática médica são necessárias ferramentas para identificar e tratar aos pacientes mais vulneráveis, prevenindo, desta forma desfechos negativos<sup>21,22</sup>. Apesar de não estar estabelecido qual o melhor método para avaliar fragilidade, existem dois modelos amplamente utilizados em pessoas vivendo com HIV. O primeiro, o Fenótipo de Fragilidade, define fragilidade como o declínio de diferentes sistemas fisiológicos. O segundo, o Modelo de Déficits Cumulativos, define fragilidade como uma acumulação de múltiplos déficits relacionados com saúde<sup>9,22</sup>. As ferramentas derivadas destes modelos para identificar indivíduos frágeis são descritas a seguir.

### ***Fenótipo de fragilidade***

Em 2001, Fried e colaboradores operacionalizaram o fenótipo de fragilidade a partir de uma análise secundária dos dados obtidos em uma população de idosos entre 65 – 101 anos dentro da coorte Estudo de Saúde Cardiovascular (CHS, Cardiovascular Health Study). A partir do ciclo da fragilidade foram identificados os componentes do fenótipo de fragilidade: perda de peso não intencional, exaustão, baixo gasto energético, lentidão e fraqueza. O quintil mais baixo achado nesta população, ajustado pelo sexo, foi usado para definir os pontos de corte de atividade física, fraqueza e exaustão (Tabela 1). Com a presença de 3 ou mais critérios o indivíduo é considerado frágil e como 1 ou 2 critérios pré frágil. O fenótipo de fragilidade tem valor preditivo demonstrado para risco incrementado de quedas, hospitalização, incapacidade e morte<sup>13</sup>.

**Tabela 1.** Critérios usados para definir fragilidade no Cardiovascular Health Study

Critério	Forma de avaliação	Ponto de corte
<i>Perda de peso</i>	Baseline: No último ano, tem perdido mais de 4,5 quilos (10 libras) involuntariamente? Não devido a dieta ou exercício. No seguimento: $(\text{Peso há 1 ano} - \text{peso atual}) / (\text{Peso há 1 ano})$ .	Baseline: Se a resposta é afirmativa, o critério é positivo. No seguimento: Se $K \geq 0,05$ e se o sujeito não estava tentando perder peso, então o critério é positivo.
<i>Exaustão</i>	Duas perguntas da escala de depressão CES-D são feitas: Com que frequência na última semana... a) Sentiu que tudo o que fez foi um esforço? e b) Sentiu que não conseguia levar adiante as suas coisas? 0= raramente ou nunca (<1 dia) 1=alguma parte do tempo (1 - 2 dias). 2= uma moderada parte do tempo (3-4 dias) 3= a maior parte do tempo.	Para sujeitos respondendo 2 ou 3 a qualquer destas perguntas o critério é positivo.
<i>Atividade Física</i>	Versão curta do Minnesota Leisure Time Activity questionnaire	O critério é positivo se Homens: <383 Kcal por semana Mulheres: <270 Kcal por semana

<i>Lentidão</i>	O tempo para caminhar uma distância de 4,6 metros a passo normal. O resultado é estratificado por sexo e altura.	O critério é positivo se:
	<u>Homens</u>	<u>Homens</u>
	Altura <= 173 cm	>7 segundos
	Altura > 173 cm	> 6 segundos
	<u>Mulheres</u>	<u>Mulheres</u>
	Altura <= 159 cm	>7 segundos
	Altura > 159 cm	> 6 segundos
<i>Fraqueza</i>	Força de preensão palmar, avaliada com dinamômetro. O resultado é estratificado por sexo e IMC.	O critério é positivo se:
	<u>Homens</u>	<u>Homens</u>
	IMC <= 24	<=29
	IMC 24.1 - 26	<=30
	IMC 26.1 - 28	<=30
	IMC >28	<=32
	<u>Mulheres</u>	<u>Mulheres</u>
	IMC <= 23	<=17
	IMC 23.1 - 26	<=17.3
	IMC 26.1 - 29	<=18
	IMC >29	<=21

---

Fonte: Fried et al. 2001<sup>13</sup>.

### ***Fenótipo relacionado a fragilidade (FRP)***

O FRP é uma versão modificada do fenótipo de fragilidade baseado no auto-relato dos componentes avaliados. Foi desenvolvido a partir dos dados existentes no Estudo de Coorte Multicêntrico de AIDS (MACS - Multicenter AIDS Cohort Study). Os indivíduos são classificados como frágeis com a presença de três dos quatro componentes: perda de peso, exaustão, lentidão e baixos níveis de atividade física. As perguntas selecionadas se aproximaram qualitativamente aos componentes de fragilidade e estão quantitativamente associadas com a idade. A diferença para o fenótipo de fragilidade é que a lentidão é auto relatada e não possui avaliação da fraqueza.<sup>24</sup>

### ***Frailty Index - Modelo cumulativo de deficiências***

O índice de fragilidade (FI, Frailty Index) foi desenvolvido por Rockwood et al, é um modelo cumulativo de deficiências em saúde que podem ser sintomas, sinais, doenças, incapacidades e alterações em exames clínicos ou laboratoriais. O cálculo é realizado a partir da proporção de deficiências presentes entre o número total de variáveis consideradas. Para serem incluídas, as variáveis relacionadas com a saúde devem caracterizar déficits adquiridos que sejam geralmente associados com a idade, pode incluir até 75 componentes, mas, devem ser no mínimo 30 e representar diferentes sistemas fisiológicos. O FI é robusto para os itens considerados, e estes podem mudar de acordo com o contexto no qual vai ser utilizado. O resultado vai de 0 a 1, sendo que um valor próximo a 0,7 está relacionado com 100% de mortalidade e pontos de corte de 0,20 ou 0,25 são comumente usados para distinguir fragilidade<sup>9,27</sup>.

### ***VACS Index***

É um índice biológico de mortalidade específico para HIV e tem sido proposto para avaliar fragilidade fisiológica. Este índice inclui marcadores clínicos avaliados rotineiramente, tais como idade, contagem de CD4, carga viral, hemoglobina, marcadores da função hepática e função renal, e coinfeção com hepatites C. Os pontos definidos para cada alteração, são sumarizados em um score clínico de risco para a morte<sup>28</sup>.

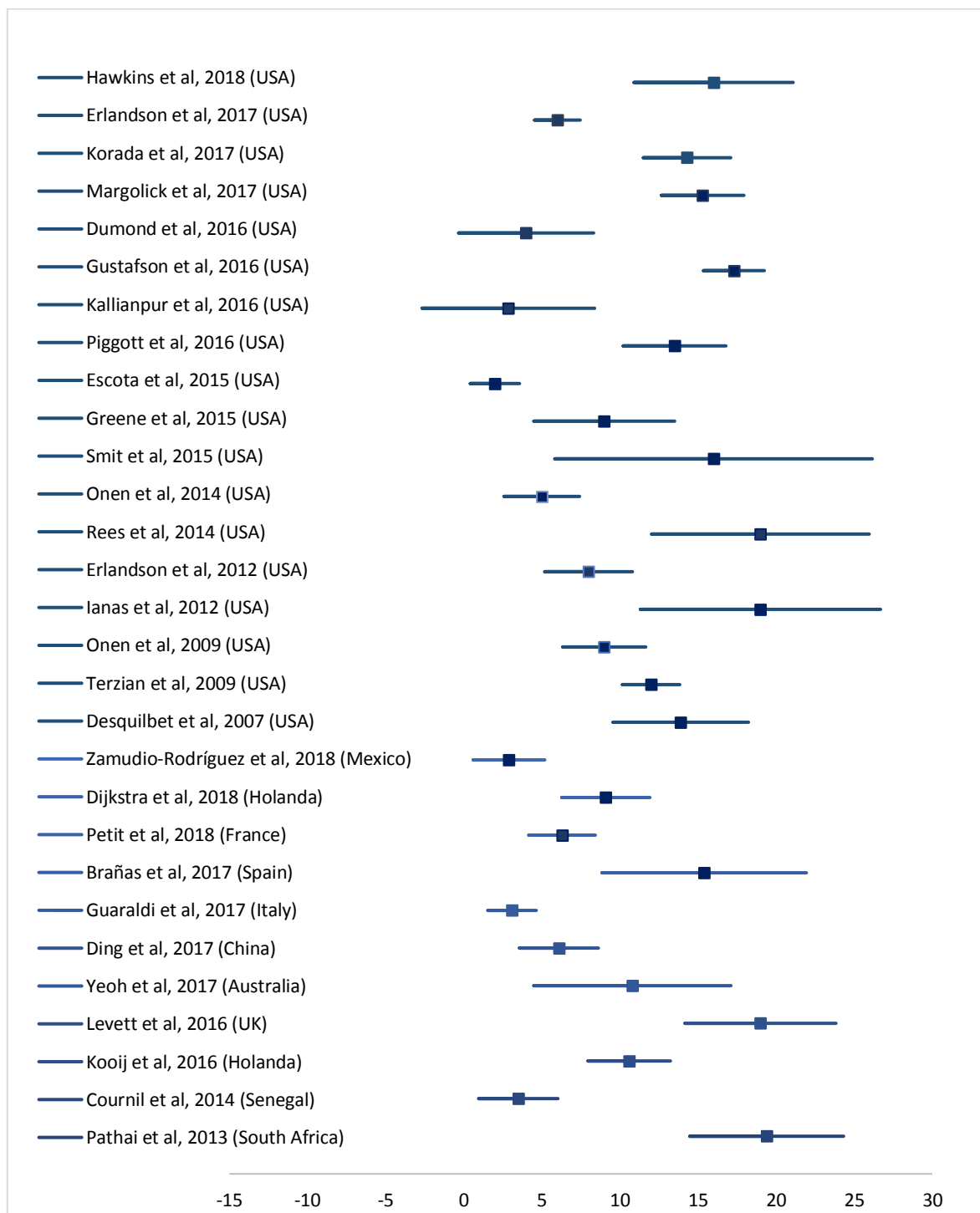
### **Prevalência de fragilidade**

Numa revisão realizada por Levett et al, a prevalência estimada de fragilidade entre treze estudos incluídos oscilava entre 5 e 28%, a variação era devida a diferenças no desenho de estudo, as características da população estudada e a definição de fragilidade utilizada. Em uma revisão da literatura realizada, encontramos 38 estudos que utilizaram o fenótipo da fragilidade, vinte e

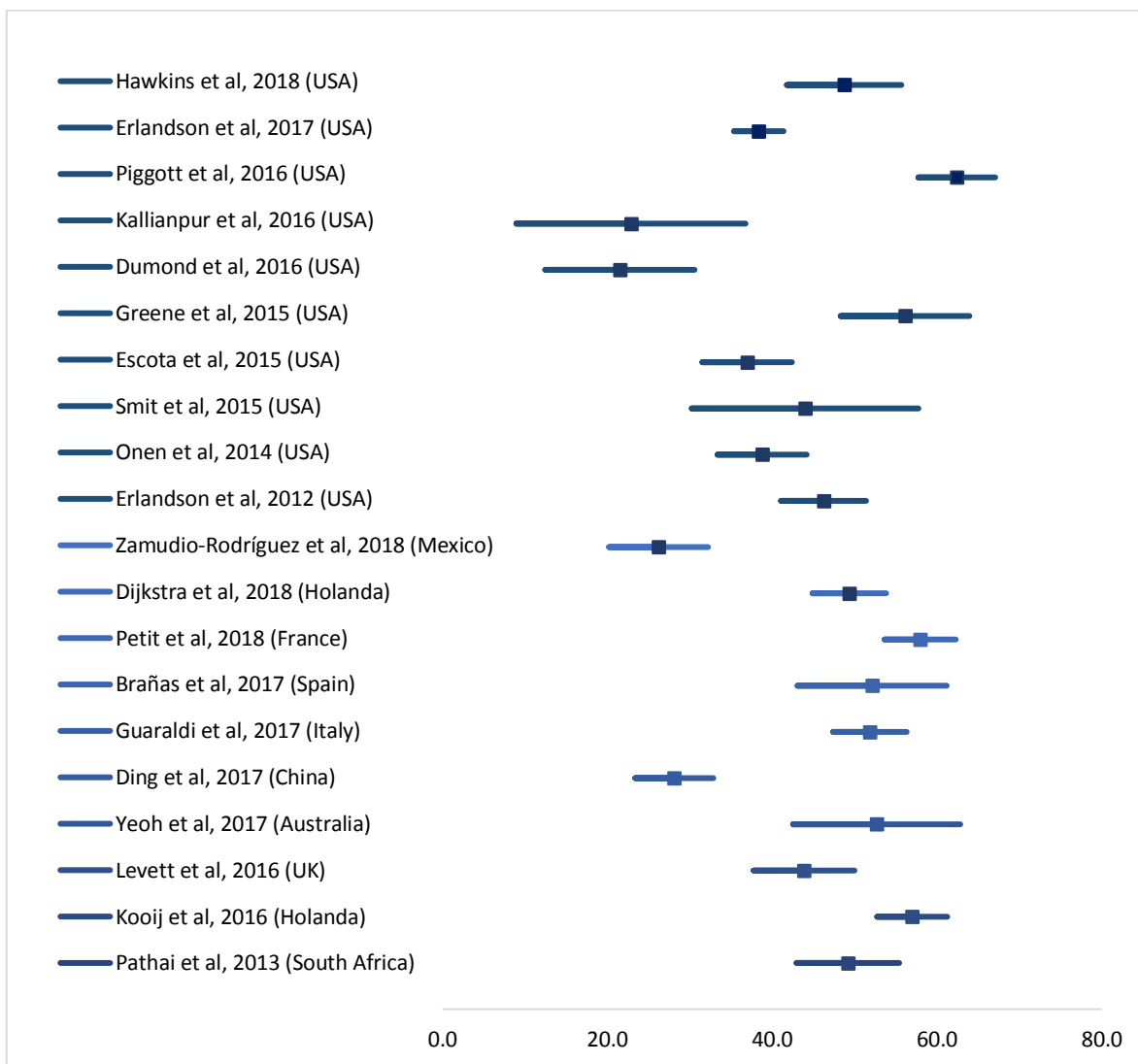
nove estudos relataram prevalências de fragilidade entre 2 e 19,4% (Figura 1) e só vinte relataram a prevalência de pré-fragilidade que variou entre 21,5 e 62,4% (Figura 2). Da mesma forma diferenças nos pontos de corte utilizados, as características da população e a definição dos critérios influenciaram nesta variação.



**Figura 1.** Prevalências de fragilidade registradas em vinte e nove estudos realizados em pessoas vivendo com HIV.



**Figura 2.** Prevalência de pré-fragilidade registradas em vinte estudos realizados em pessoas vivendo com HIV.



### Fatores relacionados com fragilidade

Definir os fatores associados à fragilidade é importante para identificar os pacientes em risco de desenvolver esta síndrome, e diferentes estudos em pessoas vivendo com HIV foram realizados desde a descrição do fenótipo de fragilidade. Segue uma descrição dos principais fatores relacionados com fragilidade definida como Fried et al.

### ***Infecção por HIV***

A infecção pelo HIV esteve independentemente associada com fragilidade em estudos onde foram incluídos controles soronegativos<sup>11,14,17,20,29</sup>. No estudo realizado por Ding et al em adultos chineses, a proporção de fragilidade foi significativamente maior entre os indivíduos com infecção pelo HIV quando comparados com controles soronegativos (6,1% vs 0,6%) e a mesma situação foi observada com a pré-fragilidade (28,1% vs 11,9%). A associação entre infecção pelo HIV e os estádios de fragilidade foi significativa, mesmo depois de ajustada para diferentes variáveis<sup>29</sup>. Nos Países Baixos, em indivíduos com HIV de 45 anos ou mais, a infecção pelo HIV foi associada à fragilidade (OR 2,60, 95%IC 2,04-3,32, P<0,001), associação que persistiu após ajuste para idade, sexo, cor de pele, fumo e hepatites C (ORa 2,39, 95%IC 1,85-3,09, P<0.001), e após ajuste para comorbidades e depressão<sup>17</sup>. No estudo ALIVE, uma coorte de usuários de drogas, a infecção pelo HIV esteve relacionada com 66% mais probabilidade de ser frágil (ORa 1,66, 95% IC 1,62-3,48)<sup>15</sup>. Outro estudo encontrou esta associação em pessoas que tem mais tempo vivendo com HIV<sup>30</sup>.

### ***Caraterísticas Sociodemográficas***

A fragilidade é uma condição relacionada com a idade. Em adultos que vivem com HIV, o incremento de idade também esteve relacionado com fragilidade em alguns estudos<sup>11,12,20</sup>. Em uma coorte de mulheres, esta associação foi fortemente significativa para aquelas com mais de 50 anos (OR 8,72, 95%IC 4,29–17,73)<sup>31</sup>. De modo similar, Pathai et al. observaram que o incremento de idade esteve relacionado com fragilidade nas mulheres (OR 2,50, 95%IC 1,35–4,58), mas não em homens<sup>11</sup>. Outro estudo não achou relação entre idade e fragilidade<sup>19</sup>. O sexo feminino esteve relacionado com fragilidade em quatro estudos<sup>11,15,17,18</sup> e só um estudo tem reportado maior proporção de fragilidade em homens<sup>32</sup>.

Os estudos consistentemente apontam que variáveis relacionadas com baixo status socioeconômico, tais como a baixa escolaridade<sup>15,20,33</sup>, desemprego<sup>30,34</sup> e baixa renda<sup>30,31</sup> são comumente encontradas em indivíduos frágeis. Em relação aos estilos de vida, o consumo de tabaco<sup>31,33,35</sup>, a insegurança alimentar<sup>18</sup> e a baixa atividade física<sup>35</sup> estiveram relacionados com fragilidade.

### ***Comorbidades***

As comorbidades são importantes problemas de saúde em pessoas vivendo com HIV, o risco de sua ocorrência aumenta com o risco próprio do envelhecimento. O auto relato, revisão de prontuários e definição por laboratórios são as estratégias mais comuns utilizadas para identificá-las nos estudos que avaliam fragilidade em pessoas com HIV, mas nenhum deles utilizou um índice ou lista estandardizada<sup>8</sup>. Em um estudo transversal realizado na China, ter ao menos uma comorbidade esteve relacionado com mais fragilidade<sup>29</sup>. Outros estudos têm observado associação com multimorbidade<sup>15,18,30,32,35</sup>. Um estudo encontrou a associação entre o uso de múltiplos medicamentos e fragilidade<sup>35</sup>. As comorbidades independentemente associadas com fragilidade foram hipertensão<sup>31</sup>, hepatites C<sup>28,33</sup>, doença psiquiátrica<sup>35</sup>, insônia<sup>29</sup>, depressão<sup>12,30</sup>, sintomas depressivos<sup>15,28,29,36</sup>, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) entre 30 – 44.5ml/min<sup>31</sup>, obesidade e IMC baixo<sup>28,29</sup>. A história de doenças oportunistas<sup>28,30</sup> e história de AIDS também estiveram relacionadas com fragilidade. Althof et al, em um estudo longitudinal, observaram que a conversão de não frágil para frágil foi mediada pela presença de sintomas de depressão, diabetes, doença renal, hepatite C e consumo de tabaco<sup>20</sup>.

Os declínios cognitivos são comuns em adultos com HIV<sup>33</sup>. Zamudio Rodriguez et al, encontraram associação entre ser pré-frágil e distúrbio neurocognitivo leve associado ao HIV

(RR 5,70, 95% IC 1,09-29,82, p=0.039) em pessoas vivendo com HIV com idade de 50 anos ou mais<sup>37</sup>. No estudo HAILO o comprometimento cognitivo esteve fortemente relacionado com a fragilidade (OR 2,04, 95% IC 1,37–3,03, p <.001)<sup>35</sup>. No estudo de Ding et al. o comprometimento neurocognitivo esteve associado com pré-fragilidade e fragilidade<sup>29</sup>. Usando o índice de fragilidade, Wallace e colaboradores observaram que cada déficit adicional de saúde diminui as probabilidades de envelhecer de forma exitosa em 12% (OR = 0,88, p = 0,04), sugerindo que a fragilidade pode impactar significativamente a cognição de pessoas vivendo com HIV<sup>38</sup>.

A dor (OR 1,15 ; P < 0,002)<sup>39</sup> e a dor debilitante (OR > 5,4; P < 0,008)<sup>35</sup> estiveram relacionadas independentemente com o fenótipo de fragilidade em dois estudos.

### ***Contagem de CD4+ e carga viral***

Contagens de CD4 mais altas foram associados com menor risco de fragilidade, sendo a contagem atual de CD4 mais comumente relacionada com fragilidade<sup>11,12,15,19,30,31</sup> do que a contagem nadir<sup>12</sup>. As chances de ocorrência de fragilidade aumentaram com uma contagem de CD4 < 500 em adultos na África do Sul (OR = 2,84; 95% CI: 1,02 –7,92, P = 0,04)<sup>11</sup>. Kooji et al observaram que por cada ano com uma contagem <200 células as chances de fragilidade aumentavam em 14%<sup>17</sup>. Uma contagem de CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup> esteve associada com 9 vezes mais chances de desenvolver fragilidade num estudo nos Estados Unidos, outros estudos também reportaram resultados similares com uma contagem <200 cel/mm<sup>3</sup><sup>19,30,31</sup> e com contagens menores que 350<sup>15</sup> e 100 células/mm<sup>3</sup><sup>40</sup>.

Em relação ao CD4 nadir, valores maiores foram fatores protetores<sup>12,30</sup>. No WIHS, uma coorte de mulheres, a razão de CD4/CD8 <0.29 esteve relacionada com mais probabilidade de

fragilidade quando comparada com controles negativos<sup>40</sup>. Em um estudo realizado em Madrid, Espanha a razão CD4/CD8 também foi associada independentemente com fragilidade<sup>36</sup>. Só um estudo registrou relação entre a carga viral detectável e mais probabilidades de fragilidade<sup>15</sup>, o efeito desta variável pode ser afetado pelo CD4 e pelo uso da terapia antirretroviral.

### ***Terapia Antirretroviral***

A terapia antirretroviral tem mudado a visão do HIV, inicialmente uma doença de elevada mortalidade e mal prognóstico, agora convertida em uma condição crônica. No estudo MACS, a presença do fenótipo de fragilidade antes do início da TARV esteve associada com maior morbidade e mortalidade, independentemente de outros fatores de risco<sup>14</sup>. Outro estudo encontrou esta associação em participantes que iniciaram a terapia antes de 1996<sup>12</sup>.

No estudo de Smit et al participantes em uso de HAART tinham menos probabilidade de serem frágeis<sup>18</sup>. No estudo de Ianas et al. foi observado que com o uso de TARV as chances de fragilidade diminuía em 20% por cada ano de tratamento<sup>19</sup> em pessoas que receberam terapia inicial de HIV baseada em NNRTI (12). Outro estudo revelou que cada ano de exposição a inibidores de protease, as chances aumentavam 5% para ter uma categoria maior de fragilidade.

### **Desfechos da fragilidade**

Nos estudos onde foram avaliados os desfechos da fragilidade em pessoas que vivem com HIV utilizando o fenótipo de fragilidade, foram descritas dificuldades para realizar atividades da vida diária<sup>18</sup>, maior risco de quedas<sup>41</sup> e maior risco de hospitalizações (duas vezes maior em frágeis). O tempo de estadia foi cinco vezes maior no mesmo grupo<sup>30</sup>. Na coorte ALIVE foi descrita a relação entre o fenótipo de fragilidade e distintas causas de hospitalização, principalmente com hospitalizações por doença crônica e doença infecciosa<sup>16</sup>. Na coorte WIHS onde foi avaliada a

morte como desfecho, o fenótipo de fragilidade foi um preditor independente para mortalidade por qualquer causa em 3 anos (HR 2,06, 95% IC, 1,19–3,57) e depois dos 3 anos (HR 2,43, 95% IC, 1,58–3,75). Para mortes relacionadas à AIDS o fenótipo de fragilidade não esteve relacionado nos primeiros 3 anos, mas esteve significativamente associado com as mortes que ocorreram depois dos 3 anos (HR 3,38, 95% IC, 1,55–7,37). Em mortes não relacionadas à AIDS, fragilidade foi um preditor significativo dentro dos 3 anos (HR 3,37, 95% IC, 1,53–7,40) e mais de 3 anos (HR 3,20, 95% IC, 1,66–6,20) (89). No estudo ALIVE, o risco para morte era sete vezes maior em pessoas frágeis vivendo com a HIV (HR, 7,06; 95%CI 3,49–14,3)<sup>15</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal**

Determinar a prevalência de fragilidade e os fatores associados em pacientes com HIV com idade superior a 50 anos, atendidos no serviço de infectologia do Ambulatório Magalhães Neto, em Salvador, Bahia.

### **Objetivos Secundários**

- Descrever as características clínico-epidemiológicas das pessoas que vivem com HIV com idade superior a 50 anos.
- Identificar os fatores associados com a presença de fragilidade
- Investigar a associação entre fragilidade, o componente físico e o componente mental da qualidade de vida relacionada a saúde.



## RESULTADOS

### DETERMINANTS AND PREVALENCE OF FRAILTY AND ITS ASSOCIATION WITH HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN OLDER ADULTS LIVING WITH HIV IN SALVADOR, BRASIL.

**Author names and affiliations:** Diana Zeballos Rivas\*; Liliane Lins\*; Carlos Brites\*

*\*Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS). Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil.*

## INTRODUCTION

The world population is getting older and health systems need to adapt to serve individuals with complex needs and demands<sup>1</sup>. Brazilian population has one of the fastest rates of aging, the proportion of elderly people is expected to grow from 12.6% in 2017 to 29.6% in 2050<sup>1,2</sup>. This aging phenomenon is also occurring in the population with HIV infection. Worldwide, there are around 4.2 million people aged 50 years or older living with HIV<sup>6</sup>. People with HIV infection in this age group are considered the older adult group of this population<sup>4</sup>. The proportion of older adults (age  $\geq 50$  years) living with HIV is increasing due to two primary reasons: the increase of life span attributable to the success of antiretroviral therapy (ART)<sup>5</sup> and new HIV infections diagnosed among the elderly<sup>3</sup>. In 2016, people aged 50 years or older represented 11.9% (4,495) of the 37 884 new HIV diagnoses notified in Brazil. Among these individuals 60.6% (2,723) were male and 43.6% (1,960) of the new diagnoses were aged 50 to 54 and 30% of AIDS-related deaths occurred in this age group<sup>7</sup>.

In the last decade, several studies were conducted to understand the aging process of this population<sup>4,10,14,22</sup>. HIV infection has been described as a model of prematurely aging because it is characterized by immunological and metabolic changes similar to those observed in the

aging process<sup>25,42</sup>. Both, age and HIV increase risk for comorbidities, cognitive decline, frailty and poor quality of life<sup>11</sup>. Frailty is defined as a state of increased vulnerability, resulting from a decreased ability to maintain homeostasis, attributable to declines in functional reserves across multiple physiologic systems<sup>13</sup>. Frailty is considered a geriatric syndrome but can develop earlier in the presence of HIV<sup>14</sup>. Frail individuals are more vulnerable to adverse health outcomes and death<sup>13</sup>, to identify them can be a better predictor of patients' needs than chronological age<sup>42</sup>.

Prevalence of frailty in people with HIV infection varies from 5% – 28.6%<sup>8</sup>. Frail individuals are more likely to be female<sup>11,15,17,18</sup>, to have lower socioeconomic status<sup>15</sup>, to be less educated<sup>15,20,33</sup> and unemployed<sup>30,34</sup>. In people living with HIV, frailty has been associated with older ages<sup>11,15,19,20</sup>, low CD4 cell count<sup>11,12,15,19,30,31</sup>, detectable viral load<sup>15</sup>, history of AIDS and comorbidities<sup>11,12,15,19,20,30,31</sup>. There is limited information on frailty in people living with HIV in Latin America and the magnitude of this problem in Brazil is unknown.

Understanding the burden of frailty and the factors related to this condition can help to elaborate plans for prevention and intervention actions in elderly patients with HIV. The aim of this study was to determine the prevalence of frailty and its predictors in older adults living with HIV and characterize the association between frailty and health related quality of life.

## **METHODS**

This is a cross sectional study conducted in individuals living with HIV, aged 50 years or older. Participants were evaluated between April and November of 2017 at Prof. Edgard Santos University Hospital (HUPES), a public HIV referral service in Salvador, Brazil. Patients

hospitalized the month before the assessment were excluded. All participants provided a written consent for their participation.

In a single study visit, participants completed a standardized interview and an assessment of frailty and health related quality of life (HRQoL). Additional clinical information was retrieved from medical records, electronic medical records and from the Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (National System for Control of CD4+/CD8+ and HIV Viral Load Network –SISCEL).

### **Demographics**

Demographic information included age, sex, marital status, education, occupational status, individual income. Education was divided into two categories comparing primary education or lower versus other. Individual income was dichotomized in less or equal to one minimum wage (around USD 258 for 2017) versus other. Independently of the retirement status, current workers (self-employed or employed by others) were compared with unemployed participants. Behavioral variables included tobacco use, defined as current, former, or never smoker; current use of alcohol was defined as alcohol intake at least once a month and illicit drugs use was defined as current or past use of marijuana, crack, cocaine or injectable drugs. Height was measured in meters, weight in kilograms and body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

### **Frailty Assessment**

Components of the Frailty Phenotype defined by Fried et al.<sup>13</sup> were assessed to identify frail participants. Shrinking was defined as unintentional weight loss of at least 5% over the last year when available in medical records, otherwise, it was compared with last weight measured and registered over three years. Physical activity level was assessed with the Portuguese version of

Minnesota Leisure Time Activity questionnaire<sup>43</sup>. Exhaustion was identified by two questions from the Center for Epidemiological Studies Depression (CES – D) Scale. Slowness was assessed with the mean of three measures of the time expended to walk 4.6 meters at usual pace. To assess weakness, grip strength was measured using an *e•clear* dynamometer (model EH 101 - CAMRY) and the average of three measurements in dominant hand was used for analysis. To define positive criteria, cutoff points established by Fried et al.<sup>13</sup> were applied for exhaustion, low activity, weakness and slowness. Participants with three or more positive criteria were classified as frail, with the presence of one or two positive criteria as pre frail and participants with no positive criteria as robust or non-frail.

### **Comorbidities**

Chronic diseases or conditions retrieved from medical records included systemic arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, low BMI, cardiovascular diseases (heart attack, heart failure, cerebrovascular accident or stroke), lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary fibrosis and asthma), chronic kidney disease, joint disease (osteoporosis or arthritis), HTLV, Hepatitis C or hepatitis B co-infection and visual or hearing impairment. Hepatitis B or C were defined by a reactive serological test (Anti HBc and Anti HCV, respectively). Multimorbidity was defined as the presence of two or more comorbidities, including the conditions mentioned above and other less frequent diseases such as gastritis, gastro esophageal reflux disease, chronic pancreatitis, epilepsy, adrenal insufficiency, hypothyroidism, neuropathy, insomnia, depression, hyporexia and cancers. Polypharmacy was defined as the current use of more than three different medications, excluding antiretroviral therapy. Pain was defined as the presence of pain in the past 4 weeks that interfered with normal activities; to define this variable the responses to the SF-36 pain questions were used.

## **HIV-related characteristics**

Years of diagnosis of HIV was calculated as the time elapsed between the year of HIV diagnosis and the year of enrolment in this study (2017). Years on ART was calculated as the time elapsed since the start of ART, including mono and dual therapy until 2017. Viral Load suppression was defined as HIV RNA <50 copies/mL and it was treated as a dichotomous variable. Nadir and the most recent values of CD4 cell count were considered for analysis. Current ART regimes were retrieved from medical records.

## **Health Related Quality of Life**

The 36-item Short Form Health Survey<sup>44</sup> (SF-36, version 2) is a nonspecific questionnaire developed to assess Health Related Quality of Life (HRQoL) and it has been validated for HIV patients<sup>45,46</sup>. The SF-36 measures eight health scales: physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), and mental health (MH). These eight scales can be summarized into two components: Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) both represent a physical and a mental dimension respectively.

## **Statistical analyses**

Descriptive statistics were used to present participants characteristics; for categorical variables frequency and proportion, continuous variables mean with standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR) when appropriate.

In the univariable analyses comparison among categorical groups were performed using chi-square test for categorical variables and for continuous variables t-test, analysis of variance (ANOVA) or non-parametric tests when necessary. Strength of association between frailty and

explanatory variables were verified by obtaining the odds ratio (OR) and 95% confidence interval. Variables that showed a p-value  $\leq 0.15$  were included in a multinomial logistic regression. A stepwise backward selection was performed to obtain the final model.

In order to explore interactions among frailty and the two summary components of the SF36 a multiple linear regression analyses was conducted. Frailty was included in the model as the number of positive criteria. Variables that were associated with frailty were included, in addition with possible confounders such as age, skin color, schooling, individual income and multimorbidity and a stepwise selection was conducted.

All statistical analyses were performed using SPSS software for Windows® version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, US).

## **RESULTS**

A total of 201 subjects were enrolled, 128 (63.7%) were men, median age was 55 years (range 50 to 83 years), 91.6% self-identified as black or racially mixed, median count of CD4+ was 673 cel/mm<sup>3</sup> IQR (470 – 900), 88,1% was in viral suppression. All but one participant, elite controller, were on ART and 96.5% were on a minimum of three antiretroviral drugs. Table 1 shows the characteristics of the participants by frailty status.

This population was characterized by a high burden of comorbidities, 56.7% of the participants have at least one comorbidity and 27.9% have two or more comorbidities. The most prevalent comorbidities observed were hypertension (32.3%), diabetes (10.9%) and dyslipidemia (22.9).

The prevalence of frailty was 19.4% (n=39), 49.3% (n=99) were pre frail and 31.3% (n=63) were robust. The most common positive criterion was low physical activity (38.8%) followed

by exhaustion (34.8%) and grip strength (32.3%). Females mainly reported slow walking speed ( $p=0.031$ ) and low physical activity ( $p<0.001$ ).

In the bivariate analysis, significant associations were found between frailty and female sex ( $p=0.004$ ), self-identification as black or racially mixed ( $p=0.016$ ), lower schooling ( $p=0.011$ ), lower individual income ( $p=0.004$ ), unemployment ( $<0.001$ ) and pain ( $<0.001$ ).

In the multinomial logistic regression analyses (Table 2), female sex (OR 2.75, 95% CI 1.12-6.79,  $p=0.029$ ), being employed (OR 0.24, 95% CI 0.08-0.67,  $p=0.006$ ) and pain (OR 4.84, 95% CI 1.93-12.18,  $p=0.001$ ) were associated with frail status. Variables that remained associated with pre frailty status were being employed (OR 0.36, 95% CI 0.18-0.71,  $p=0.004$ ), NRTI's use (OR 7.35, 95% CI 1.32-40.76,  $p=0.045$ ) and pain (OR 2.10, 95% CI 1.02-4.33,  $p=0.023$ ).

In the assessment of HRQoL (Table 3), frail individuals presented lower mean scores in all the dimensions, PCS ( $40.77 \pm 11.9$ ) and MCS ( $39.05 \pm 14.95$ ) were below average. Robust individual's scores were highest among the groups; almost all dimensions had scores on or above average, except for role emotional scale. Pre frail group's scores were in the middle, between frail and robust scores, the PCS and MCS scores were  $48.96 \pm 10.02$  and  $45.46 \pm 14.15$  respectively. The role emotional scale has the lowest scores of the three groups of frailty status,  $30.46 \pm 16.77$  in frails,  $39.26 \pm 18.26$  in pre frails and  $43.39 \pm 15.07$  in robust.

In the multiple linear regression significant regression models (Table 4) were observed for both PCS ( $F(3)=61.54$ ; adjusted  $R^2=0.48$ ;  $p<0.001$ ) and MCS ( $F(3)=21.2$ ; adjusted  $R^2=0.24$ ;  $p<0.001$ ). For each positive Fried criteria there was a significant reduction in HRQoL, this effect was significant for PCS (Estimate=-2.193,  $p<0.001$ ) and MCS (Estimate=-3.025,  $p<0.001$ ). Pain has emerged as a significant correlate of the HRQoL measures and it was significantly

associated with both PCS (Estimate=-11.051,  $p<0.001$ ) and MCS (Estimate=-8.787,  $p<0.001$ ). Age was associated with MCS (Estimate=0.301,  $p<0.021$ ) and to be employed was associated with PCS (Estimate=2.534,  $p<0.029$ ).

## **DISCUSSION**

A prevalence of 19.4% for frailty and 49.3% for pre frailty status was found in this population of older adults living with HIV. Female sex was related with frail status and the current use of NRTI's was related with pre frail status. Pain was related with both frail and pre frail and being employed was found as a protective factor for frailty. The association of pain and frailty has an important negative impact on the decline of HRQoL.

Variation of prevalence estimations reported in people living with HIV can be attributable to differences in the study design, population characteristics and definition of frailty<sup>8,11</sup>. The frailty prevalence of 19.4% found in this study is higher than reported in other studies that used Fried criteria to identify frail HIV positive individuals aged 50 years or older. Brañas et al. observed a prevalence of 15.4% in a university hospital population in Madrid, Spain<sup>36</sup>. The study VISAGE 3, a French cohort, reported a prevalence of only 6.3%<sup>39</sup>. In the BOSS, a sub study from a cohort of men who have sex with men in the US, 16% of the participants were frail<sup>47</sup>. In Mexico, Zamudio-Rodríguez et al. observed a prevalence of 2.9% in patients from a university-affiliated tertiary care center<sup>37</sup>. Greene et al. found a prevalence of 9.0% among the SCOPE participants in the US<sup>22</sup>. Almost half of our study population was pre frail, a fact consistent with studies cited above. Frailty syndrome is potentially reversible and the pre frail group represents an important target to intervene to avoid frailty and improve quality of life.



In Brazil, the available studies to identify frail individuals were conducted in the general population. Compared with the present study, lower prevalence estimations were reported in different regions of the country. In Northeast (in Santa Cruz) 17.1%<sup>48</sup>, in Southeast 9% in Campinas<sup>49</sup>, 9.1% in Ribeirao Preto<sup>50</sup> and 8.7% in Belo Horizonte<sup>51</sup>. These studies were conducted in individuals at least 15 years older than our population. Both facts are according with studies showing an earlier occurrence of frailty in HIV positive population<sup>14</sup> and a higher prevalence when compared to uninfected individuals<sup>11,16,29,52</sup>.

Older adults are at higher risk to have low socioeconomic status and socioeconomic disadvantages increase burden of frailty<sup>53</sup>. In the bivariate analyses variables described as social vulnerabilities such as low income, low schooling and unemployment were associated with the presence of frailty and after adjustment for age and sex, only work status persisted associated with frailty. Participants engaged in work (Self-employed or employed by others) had 76% less probability to be frail and 64% less probability to be pre frail. It was also observed that workers performed more frequently all kinds of physical activities (intentional and non-intentional physical activity) and have more calories expended in a week than individuals that do not work (data not shown). Jung et al. found that older adults engaged in productive activities were less likely to become frail, an independent association was found with volunteering and not with childcare or paid work<sup>54</sup>. The engagement of older people in society, through paid work or volunteering, has been described as part of the successful aging process<sup>55</sup>. No associations were found with multimorbidity, while higher frequency of comorbidities in frail individuals was observed (Figure 2).

Risk factors for frailty in people living with HIV are similar to the general elderly population, with addition of the factors inherent to HIV infection such as immune system dysfunction,

greater chronic inflammation and ART toxicities<sup>47</sup>. The use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors increased seven times the probability of being pre frail and two times of being frail, although, the last association was not significant. NRTIs have been associated with mitochondrial toxicity and muscle wasting<sup>12,56</sup>; this can result in dysfunctional cellular respiration and clinical manifestations can range from intolerance to exercise to profound lactic acidosis<sup>47,56</sup>.

Several studies have reported current CD4+ cell counts as an independent predictor of frailty<sup>11,19,30,52</sup>. However, we observed higher current median CD4+ cell count in frail and pre frail individuals compared with robust, even after adjustment for HTLV infection, indicating that in this population the immune recovery is not a protector for frailty. It is important to note that CD4+ values are not frequently tested in stable patients and the last CD4 values obtained were over 3 years ago for some patients. No significant association was found with viral load suppression or nadir CD4, however, frail and pre frail individuals had lower median nadir CD4+ cell counts showing a late presentation for care in this groups.

Pain is a common symptom in older adults<sup>57</sup>; and it has an important impact on health and quality of life. In the general population, pain has been described as part of the development of frailty due to a close association with the five criteria of Fried Frailty Phenotype<sup>57</sup>. In our study, 43% of the participants related having pain that interfered with normal activities in the last month and it was independently associated with frail and pre frail status after adjustment for other variables. This finding is similar to the one found in a French cohort of older HIV infected adults, in which Petit et al. observed that pain is related with frailty independently of other characteristics<sup>39</sup>. Pain management is often poor and represents an important target for interventions to prevent frailty<sup>35,39,57</sup>.

We observed a progressive decline in HRQoL scores across the stages of frailty. Robust group only showed low scores, compared with the normative, in the role emotional scale. Scores for the frailty group were intermediate and frail patients had the lowest scores in all scales and component summaries. Four factors were independently associated with HROoL. First, frailty assessed as the number of positive criteria was related with a decrease of 2 points for PCS and 3 points for MCS with each additional positive criteria. Second, being employed was associated with higher PCS. Third, pain was related with lower PCS and MCS and finally age was related with higher MCS. The results are supported by studies showing lower HRQoL scores in frail individuals<sup>12</sup> the presence of pain while being employed has been related with higher PCS. In contrast with our results, increasing age is commonly related with lower HRQoL scores; however, Fumaz et al found that older individuals with HIV reported higher resilience, which can have a positive impact on quality of life<sup>58</sup>. In addition, our results are according with other studies showing better quality of life in older HIV positive individuals than in younger adults<sup>59</sup>.

Limitations of this study include the cross sectional design that did not allow for determining the direction of the associations or temporal relationships. Despite the fact that frailty phenotype is well established and widely used, it has not been validated on the context of HIV infection or in individuals aged less than 65 years. However, its predictor value of adverse health outcomes and death is well described<sup>14-16,60</sup>. In addition, the study population is younger than the population in which the frailty phenotype was developed. This can result in misclassification due to lack of validation of the frailty phenotype for younger ages. One relevant finding of our study resides in the potential role of pain to predict frailty and the impact of both in health related quality of life. This is the first study assessing frailty in people living with HIV in Brazil, and given the increased burden of frailty found in this population further studies are necessary.

## **Conclusion**

These results emphasize the importance of recognizing frail individuals among the HIV population, due to the high-detected prevalence of such condition. This study indicates areas for potential interventions to reduce the burden of frailty and to improve quality of life in this population. Management of pain is mandatory, as well as promotion of physical activity and reinsertion of elderly HIV positive in society through volunteering programs or paid work.

## **Acknowledgments**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

**Table 1.** Demographics, clinical and HIV related characteristics of the study population by frailty status.

<b>INDEPENDENT VARIABLE</b>	<b>TOTAL n = 201</b>	<b>A FRAIL n= 39</b>	<b>B PRE FRAIL n=99</b>	<b>C ROBUST n=63</b>	<b>p Value</b>
<b>Demographics</b>					
Age, median (IQR)	55 (52 - 61.5)	56 (53 - 64)	56 (52 - 62)	54 (52 - 61)	0.220
Age, n (%)					
≤ 55	101 (50.2)	18 (46.2)	46 (46.5)	37 (58.7)	0.511
56 - 64	68 (33.8)	13 (33.3)	36 (36.4)	19 (30.2)	
≥ 65	32 (15.9)	8 (20.5)	17 (17.2)	7 (11.1)	
Sex, n (%)					
Female	73 (36.3)	23 (59.0)	32 (32.3)	18 (28.6)	0.004
Male	128 (63.7)	16 (41.0)	67 (67.7)	45 (71.4)	
Skincolor, n (%)					
Black/Racially Mixed	184 (91.5)	39 (100.0)	92 (92.9)	53 (84.1)	0.016
Branco	17 (8.5)	0 (0.0)	7 (7.1)	10 (15.9)	
Schooling, n (%)					
None to Elementary	97 (48.3)	27 (69.2)	45 (45.5)	25 (39.7)	0.011
High and Superior	104 (51.7)	12 (30.8)	54 (54.5)	38 (60.3)	
Civil Status, n (%)					
Single/Divorced/Widowed	148 (73.6)	26 (66.7)	77 (77.8)	45 (71.4)	0.366
Married/Concubinage	53 (26.4)	13 (33.3)	22 (22.2)	18 (28.6)	
Individual Income, n (%)					
1 Minimum wage	103 (51.2)	28 (71.8)	51 (51.5)	24 (38.1)	0.004
> 1 Minimum wage	98 (48.8)	11 (28.2)	48 (48.5)	39 (61.9)	
Employment Status, n (%)					
Unemployed	42 (20.9)	24 (61.5)	49 (49.5)	24 (38.1)	0.002
Retired	97 (48.3)	5 (12.8)	26 (26.3)	31 (49.2)	
Employed	62 (30.8)	10 (25.6)	24 (24.2)	8 (12.7)	
Work, n (%)					
Yes	74 (36.8)	7 (17.9)	31 (31.3)	36 (57.1)	<0.001
No	127 (63.2)	32 (82.1)	68 (68.7)	27 (42.9)	
Tobacco use, n (%)					
Current Smoker	96 (47.8)	3 (7.7)	16 (16.2)	7 (11.1)	0.379
Former Smoker	79 (39.3)	20 (51.3)	36 (36.4)	23 (36.5)	
Never Smoked	26 (12.9)	16 (41.0)	47 (47.5)	33 (52.4)	
Alcohol Consumption, n (%)	79 (39.3)	8 (20.5)	39 (39.4)	32 (50.8)	0.010
Historic use of other drugs, n (%)	18 (9.0)	4 (10.3)	10 (10.1)	4 (6.3)	0.682
<b>HIV related variables</b>					

<b>Age at diagnosis, n (%)</b>					
<50 years	152 (75.6)	27 (69.2)	74 (74.7)	51 (81.0)	0.391
>= 50 years	49 (24.4)	12 (30.8)	25 (25.3)	12 (19.0)	
<b>Years of diagnosis of HIV, median (IQR)</b>					
	17 (8 - 20)	17 (6 - 19)	17 (8 - 21)	17 (8 - 20)	0.395
<b>Years with TARV, median (IQR)</b>					
	16 (7 - 18)	15 (6 - 18)	17 (8 - 19)	14 (7 - 19)	0.456
<b>CD4 Nadir, median (IQR)</b>					
	194 (75 - 401)	113 (31 - 213)	115 (39 - 258)	162 (72 - 305)	0.053
<b>Current CD4, median (IQR)</b>					
	673 (473 - 894)	728 (569 - 957)	587 (428 - 837)	696 (506 - 922)	0.152
<b>Viral Suppression, n (%)</b>					
	178 (88.6)	35 (89.7)	84 (84.8)	59 (93.7)	0.222
<b>NRTIs use, n (%)</b>					
	190 (94.5)	36 (92.3)	97 (98.0)	57 (90.5)	0.098
<b>NNRTIs use, n (%)</b>					
	96 (47.8)	16 (41.0)	48 (48.5)	32 (50.8)	0.618
<b>IPs use, n (%)</b>					
	114 (56.7)	25 (64.1)	55 (55.6)	34 (54.0)	0.573
<b>Other ARVs, n (%)</b>					
	31 (15.4)	5 (12.8)	16 (16.2)	10 (15.9)	0.881
<b>History of oportunistic diseases, n (%)</b>					
	117 (58.2)	25 (64.1)	57 (57.6)	35 (55.6)	0.685
<b>Clinical Characterisitcs</b>					
<b>Pain, n (%)</b>					
	87 (43.3)	26 (66.7)	44 (44.4)	17 (27.0)	<0.001
<b>BMI, n (%)</b>					
Underweight	16 (8.0)	6 (15.4)	6 (6.1)	4 (6.3)	0.089
Normal	102 (50.7)	14 (35.9)	58 (58.6)	30 (47.6)	
Overweight/Obesity	83 (41.3)	19 (48.7)	35 (35.4)	29 (46.0)	
<b>Comorbidities</b>					
<b>Hypertension, n (%)</b>					
	65 (32.3)	15 (38.5)	31 (31.3)	19 (30.2)	0.653
<b>Diabetes, n (%)</b>					
	22 (10.9)	5 (12.8)	14 (14.1)	3 (4.8)	0.161
<b>Dyslipidemia, n (%)</b>					
	46 (22.9)	7 (17.9)	25 (25.3)	14 (22.2)	0.648
<b>Cardiovascular disease, n (%)</b>					
	15 (7.5)	4 (10.3)	8 (8.1)	3 (4.8)	0.560
<b>Lung disease, n (%)</b>					
	9 (4.5)	1 (2.6)	6 (6.1)	2 (3.2)	0.559
<b>Chronic kidney disease, n (%)</b>					
	4 (2.0)	2 (5.1)	1 (1.0)	1 (1.6)	0.285
<b>Joint disease, n (%)</b>					
	7 (3.5)	4 (10.3)	3 (3.0)	0 (0.0)	0.022
<b>Visual or hearing impairment, n (%)</b>					
	8 (4.0)	4 (10.3)	4 (4.0)	0 (0.0)	0.036
<b>Multimorbidity, n (%)</b>					
0 - 1 Comorbidities	145 (72.1)	26 (66.7)	67 (67.7)	52 (82.5)	0.084
2+ Comorbidities	56 (27.9)	13 (33.3)	32 (32.3)	11 (17.5)	
<b>Polypharmacy, n (%)</b>					
4+ meds	22 (10.9)	6 (15.4)	12 (12.1)	4 (6.3)	0.318
<=3 meds	179 (89.1)	33 (84.6)	87 (87.9)	59 (93.7)	
<b>Co-infections</b>					
<b>HTLV, n (%)</b>					
	10 (5.0)	3 (7.7)	2 (2.0)	5 (7.9)	0.165
<b>Hepatitis B, n (%)</b>					
	11 (5.5)	3 (7.7)	5 (5.1)	3 (4.8)	0.792
<b>Hepatitis C, n (%)</b>					
	13 (6.5)	2 (5.1)	6 (6.1)	5 (7.9)	0.832

BMI=body mass index; NRTI's=nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs=nucleoside reverse transcriptase inhibitors; IP's,=protease inhibitors; ARVs=antiretroviral.

**Table 2.** Multinomial Logistic Regression with Frailty and Pre frailty as the outcome among the study population of older HIV positives in Salvador, Bahia 2017.

<b>Multinomial Logistic Regression</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>aOR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Frail Group</b>				
Female sex	3.59	1.55 - 8.32	2.75	1.12 - 6.79
Employed	0.16	0.06 - 0.43	0.24	0.08 - 0.67
NRTI's use	1.26	0.29 - 5.37	2.44	0.46 - 12.87
Pain	5.41	2.27 - 12.89	4.84	1.93 - 12.18
<b>Pre Frail Group</b>				
Female sex	1.19	0.60 - 2.38	0.96	0.46 - 1.99
Employed	0.34	0.18 - 0.66	0.36	0.18 - 0.71
NRTI's use	5.10	1.00 - 26.14	7.35	1.32 - 40.76
Pain	2.16	1.09 - 4.29	2.10	1.02 - 4.33

aOR, adjusted Odds Ratio; NRTI's=nucleoside reverse transcriptase inhibitors

**Table 3.** Health Related Quality of Life scores, compared by frailty categories among the study population of older adults living with HIV in Salvador, Bahia 2017.

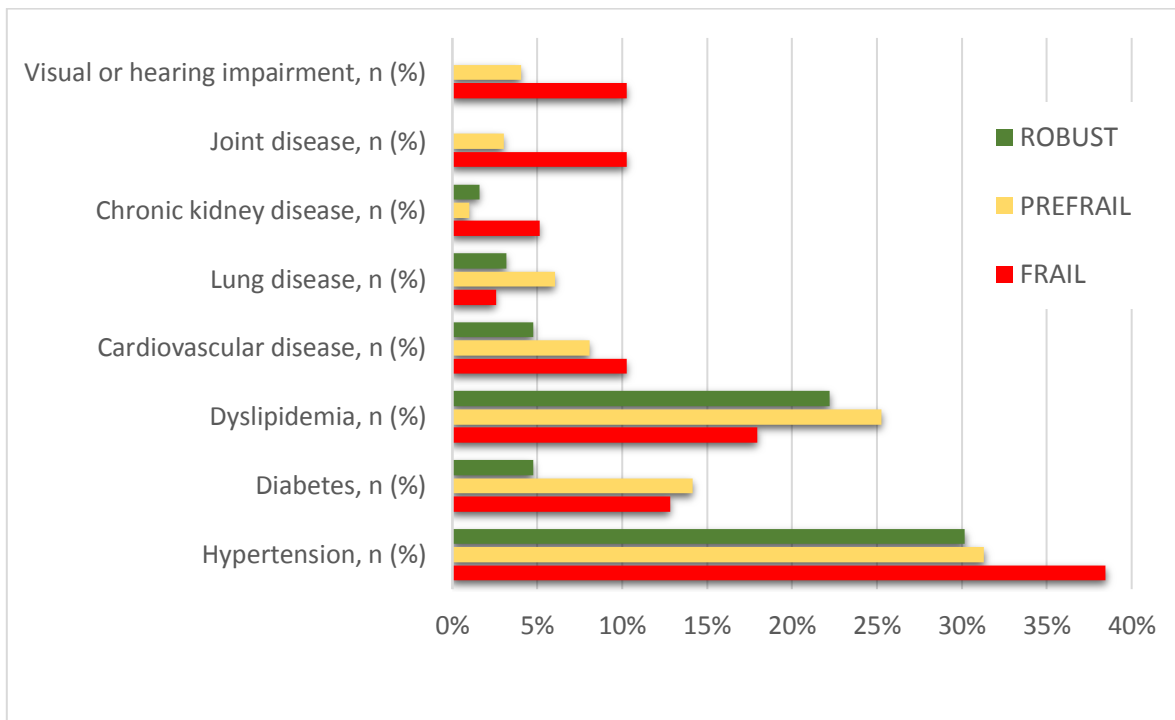
SF36 DIMENSIONS	A	B	C	P value ANOVA	Post hoc comparison
	Frail n=39	Pre Frail n=99	Robust n=63		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
Physical Functioning Scale	38.7 (12.5)	49.0 (9.3)	54.2 (4.5)	<0.001	A<B<C
Role Physical Scale	36.4 (12.6)	45.0 (14.1)	51.8 (8.7)	<0.001	A<B<C
Bodily Pain Scale	37.5 (10.7)	47.1 (11.4)	50.4 (10.2)	<0.001	A<B=C
General Health Scale	44.6 (12.1)	49.0 (10.7)	52.7 (10.4)	0.001	A<B<C
Vitality Scale	45.0 (13.6)	52.3 (13.1)	58.4 (10.2)	<0.001	A<B<C
Social Functioning Scale	40.5 (12.8)	45.4 (10.6)	50.6 (8.7)	<0.001	A<B<C
Role Emotional Scale	30.5 (16.8)	39.3 (18.3)	43.4 (15.1)	0.001	A<B=C
Mental Health Scale	41.1 (17.3)	49.3 (11.5)	54.1 (11.0)	<0.001	A<B<C
<b>Physical Component Summary</b>	40.8 (11.1)	49.0 (10.0)	53.8 (6.9)	<0.001	A<B<C
<b>Mental Component Summary</b>	39.0 (14.9)	45.5 (14.1)	50.0 (11.0)	<0.001	A<B<C



**Table 4.** Multiple Linear Regression with Physical Component Summary and Mental Component Summary as the outcome in the study population of older adults living with HIV in Salvador, Bahia 2017.

<b>Multiple Linear Regression</b>	<b>Estimate</b>	<b>p Value</b>
<b>Physical Component Summary</b>		
Constant	55.59	<0.001
Current worker	2.534	0.029
Pain	-11.051	<0.001
Fried Frailty Phenotype (Number of positive criteria)	-2.193	<0.001
<b>Mental Component Summary</b>		
Constant	36.15	<0.001
Age, years	0.301	0.021
Pain	-8.787	<0.001
Fried Frailty Phenotype (Number of positive criteria)	-3.025	<0.001

**Figure 1.** Proportion of comorbidities by frailty categories among the study population of older adults living with HIV in Salvador, Bahia 2017



## CONCLUSÕES

No presente estudo observamos que a fragilidade é prevalente na população idosa com HIV, a prevalência encontrada foi alta em frágeis (19,4%) e em pré-frágeis (49,3%). Os fatores independentemente associados com fragilidade foram o sexo feminino, o uso de NRTI, a presença de dor e trabalho. Três destes fatores são modificáveis e representam um importante alvo para a prevenção de fragilidade e pré-fragilidade. O sexo feminino, uma variável relacionada com vulnerabilidade social, aumenta duas vezes as chances de ser frágil. A dor, um sintoma frequentemente reportado em idosos, aumenta duas vezes as chances de ser pré-frágil e quatro vezes as chances de ser frágil nesta população. O uso de inibidores nucleotídeos da transcriptase inversa aumenta sete vezes as chances de ser pré-frágil. O trabalho foi associado como fator protetor para pré-fragilidade e fragilidade.

Entre outros achados, observamos que a qualidade de vida diminui com cada nível de fragilidade, os scores encontrados nos robustos estiveram na média ou acima da mesma exceto no rol emocional. Os frágeis tinham scores diminuídos em todas as escalas incluindo os componentes sumários. No grupo pré-frágil os scores estiveram entre fragilidade e robustez, demonstrando a característica de ponto intermediário.

A presença de critérios positivos para fragilidade estiveram independentemente relacionados com a diminuição da qualidade de vida, cada critério positivo diminui em 3 pontos o PCS e em 2 pontos o MCS. Outros fatores também foram associados com o PCS e MSC. A dor esteve relacionada com diminuição do PCS e MCS. O incremento de idade esteve relacionado com o incremento de MCS e trabalhar esteve associado com o incremento de PCS.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com o envelhecimento da população vivendo com HIV a fragilidade tem ganhado importância nestes indivíduos. Este é o primeiro estudo que avalia a fragilidade em pessoas vivendo com HIV em Salvador e no Brasil. A proporção de frágeis nesta população é alta e aumentam com o envelhecimento, os desfechos adversos que caracterizam esta condição ressaltam a importância de identificar indivíduos frágeis para realizar intervenções precoces. Como foi observado, fatores potencialmente modificáveis estiveram relacionados com a presença de fragilidade nesta população. Intervenções realizadas na consulta ambulatorial como manejo adequado da dor e promoção da atividade física são importantes para melhorar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. Políticas de reinserção na sociedade de pessoas vivendo com HIV podem ajudar no envelhecimento bem sucedido desta população. O impacto das intervenções não só vão melhorar a qualidade de vida destes pacientes, mas também ajudaram a diminuir os custos em saúde. Novas pesquisas devem se focar na avaliação prospectiva para conhecer os desfechos da fragilidade nesta população e também para identificar as intervenções de maior impacto.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

A partir dos resultados e a discussão apresentada neste estudo, as perspectivas para estudos futuros orientam-se em duas direções. Em primeiro lugar, trabalhos longitudinais são importantes para caracterizar melhor esta população e os desfechos da fragilidade, incluindo fatores que não foram considerados neste trabalho como o déficit cognitivo ou a avaliação do grau de independência. Os estudos longitudinais também serão importantes para determinar a temporalidade dos fatores de risco que foram expostos neste trabalho, fundamentalmente a relação entre qualidade de vida e fragilidade. Também seria de interesse para futuras pesquisas identificar outras síndromes geriátricas ou problemas de saúde próprios desta faixa etária que poderiam se apresentar precocemente na população com HIV ou que poderiam estar potenciando a fragilidade nesta população. Em segundo lugar, devem ser realizados estudos de intervenção para prevenir a fragilidade ou revertê-la, uma vez esclarecidos quais são os fatores de risco que podem ser modificados é importante conhecer quais são as intervenções custo efetivas que podem ser aplicadas na prática clínica diária.

## REFERÊNCIAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). *World Population Ageing 2017 (ST/ESA/SER.A/408)*.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390)*.
3. Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LMS, Veloso VG, Grinsztejn B. Aging with HIV: a practical review. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17(4):464-479. doi:10.1016/j.bjid.2012.11.007
4. Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008;3(3):453-472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18982916>.
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9903):1525-1533. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
6. Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, Wynd S. Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: Evidence from estimates and survey data. *Aids*. 2014;28(September):S453-S459. doi:10.1097/QAD.0000000000000479
7. Brasil: Ministério da Saúde. Boletim de HIV AIDS 2017. *HIV Aids Bol Epidemiológico*. 2017:64.
8. Levett TJ, Cresswell F V., Malik MA, Fisher M, Wright J. Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1006-1014. doi:10.1111/jgs.14101
9. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, et al. Frailty in People Aging With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *J Infect Dis*. 2014;210(8):1170-1179. doi:10.1093/infdis/jiu258
10. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark : a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*. 2014;2(7):e288-e298. doi:10.1016/S2352-3018(15)00077-6
11. Pathai S, Gilbert C, Weiss HA, et al. Frailty in HIV-infected adults in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):43-51. doi:10.1097/QAI.0b013e318273b631
12. Yeoh H, Cheng A, Palmer C, Crowe SM, Hoy JF. Frailty in men living with HIV : a cross-sectional comparison of three frailty instruments Original article Frailty in men living with HIV : a cross-sectional comparison of three frailty instruments. *Antivir Ther*. 2017;10.3851/IM. doi:10.3851/IMP3185
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156>. Accessed July 29, 2018.
14. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(11):1279-1286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000149>. Accessed July 30, 2018.

15. Piggott DA, Muzaale AD, Mehta SH, et al. Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PLoS One*. 2013;8(1):e54910. doi:10.1371/journal.pone.0054910
16. Piggott DA, Muzaale AD, Varadhan R, et al. Frailty and cause-specific hospitalization among persons aging with HIV infection and injection drug use. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;72(3):389-394. doi:10.1093/gerona/glw142
17. Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, 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):241-250. doi:10.1097/QAD.0000000000000910
18. Smit E, Wanke C, Dong K, et al. Frailty, food insecurity, and nutritional status in people living with HIV. *J Frailty Aging*. 2015;4(4):191-197. doi:10.14283/jfa.2015.50
19. Ianas V, Berg E, Mohler MJ, Wendel C, Klotz SA. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013;12(1):62-66. doi:10.1177/1545109712457241
20. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *journals Gerontol*. 2014;69(2):189-198. doi:10.1093/gerona/glt148
21. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th Editio.; 2009.
22. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. In: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Vol 69. NIH Public Access; 2015:161-167. doi:10.1097/QAI.0000000000000556
23. Bloch M. Frailty in people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):19. doi:10.1186/s12981-018-0210-2
24. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(9):1030-1038. doi:10.1093/gerona/qlr097
25. Tamez-Rivera O, Martinez-Ayala P, Navarette-Reyes AP, Amieva H, Avila-Funes JA. Molecular Crossroads of Frailty and HIV. *J frailty aging*. 2014;3(2):89-96. doi:10.14283/jfa.2014.7
26. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):511-514. doi:10.1093/jac/dkw437
27. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS*. 2015;29(13):1633-1641. doi:10.1097/QAD.0000000000000753
28. Escota G V, Patel P, Brooks JT, 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 Res Hum Retroviruses*. 2015;31(3):313-317. doi:10.1089/AID.2014.0225
29. Ding Y, Lin H, Liu X, et al. Higher Prevalence of Frailty Among a Sample of HIV-Infected Middle-aged and Older Chinese Adults Is Associated With Neurocognitive Impairment and Depressive Symptoms. *J Infect Dis*. 2017;215(5):687-692. doi:10.1093/infdis/jix032

30. Onen NF, Agbebi A, Shacham E, Stamm KE, Onen AR, Overton ET. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *J Infect.* 2009;59(5):346-352. doi:10.1016/j.jinf.2009.08.008
31. Gustafson DR, Shi Q, Thurn M, et al. Frailty and constellations of factors in aging HIV- infected and uninfected women - The Women's interagency HIV study. *J Frailty Aging.* 2016;5(1):43-48. doi:10.14283/jfa.2016.79.
32. Guaraldi G, Malagoli A, Theou O, et al. Correlates of frailty phenotype and frailty index and their associations with clinical outcomes. *HIV Med.* 2017;18(10):764-771. doi:10.1111/hiv.12527
33. Erlandson KM, Wu K, Koletar SL, et al. Association Between Frailty and Components of the Frailty Phenotype With Modifiable Risk Factors and Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2017;215(6):933-937. doi:10.1093/infdis/jix063
34. Kallianpur KJ, Sakoda M, Gangcuangco LMA, et al. Frailty Characteristics in Chronic HIV Patients are Markers of White Matter Atrophy Independently of Age and Depressive Symptoms: A Pilot Study. *Open Med J.* 2016;3:138-152. doi:10.2174/1874220301603010138
35. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. Comparison of Functional Status Instruments in HIV-Infected Adults on Effective Antiretroviral Therapy. *HIV Clin Trials.* 2012;13(6):324-334. doi:10.1310/hct1306-324
36. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing.* 2017;46(3):522-526. doi:10.1093/ageing/afx013
37. Rodríguez AZ, Zamudio PFB, Madero JGS, et al. Association between Frailty and HIV - Associated Neurodegenerative Disorders among Older Adults Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;52(55):1-21. doi:10.1089/AID.2017.0100
38. Wallace LMK, Ferrara M, Brothers TD, et al. Lower Frailty Is Associated with Successful Cognitive. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(2):157-163. doi:10.1089/aid.2016.0189
39. Petit N, Enel P, Ravoux I, et al. Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(6):e9852. doi:10.1097/MD.0000000000009852
40. Weber K, Young M, Greenblatt RM, Gange SJ, Ph D. Factors Associated with Preclinical Disability and Frailty among HIV-Infected and HIV-Uninfected. *J women's Heal.* 2009;18(12).
41. Tassiopoulos K, Abdo M, Susan L, Palella F, Taiwo B. Frailty and the Risk of Falls in HIV- Infected Older Adults in the ACTG A5322 Study. 5322.
42. Pathai S, Lawn SD, Gilbert CE, et al. Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: a case-control study. *AIDS.* 2013;27(15):2375-2384. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf7f
43. Lustosa LP, Pereira DS, Rosâ, et al. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire em idosos. *Geriatr Gerontol Aging.* 2011;5(2):57-65. <http://www.ggaging.com/details/245/pt-BR/translation-and-cultural-adaptation-of-the-minnesota-leisure-time-activities-questionnaire-in-community-dwelling-older-people>. Accessed July 29, 2018.



44. Ware J. SF36 Health Survey : Manual and Interpretation Guide. 2016;(January).
45. Lamping DL. Methods for measuring outcomes to evaluate interventions to improve health-related quality of life in HIV infection. *Psychol Health*. 1994;9(1-2):31-49. doi:10.1080/08870449408407458
46. Bing EG, Hays RD, Jacobson LP, et al. Health-related quality of life among people with HIV disease: results from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Qual Life Res*. 2000;9(1):55-63.
47. Hawkins KL, Zhang L, Ng DK, et al. Abdominal obesity, sarcopenia, and osteoporosis are associated with frailty in men living with and without HIV. *AIDS*. 2018;32(10):1257-1266. doi:10.1097/QAD.0000000000001829
48. Sousa ACP de A, Dias RC, Maciel ACC, Guerra RO. Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in Northeast Brazil. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):e95-e101. doi:10.1016/j.archger.2011.08.010
49. Neri AL, Yassuda MS, Araujo LF de, et al. [Methodology and social, demographic, cognitive, and frailty profiles of community-dwelling elderly from seven Brazilian cities: the FIBRA Study]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(4):778-792.
50. Calado LB, Ferriolli E, Moriguti JC, Martinez EZ, Lima NK da C. Frailty syndrome in an independent urban population in Brazil (FIBRA study): a cross-sectional populational study. *Sao Paulo Med J*. September 2016. doi:10.1590/1516-3180.2016.0078180516
51. Vieira RA, Guerra RO, Giacomini KC, et al. [Prevalence of frailty and associated factors in community-dwelling elderly in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: data from the FIBRA study]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(8):1631-1643.
52. Terzian AS, Holman S, Nathwani N, et al. Factors associated with preclinical disability and frailty among HIV-infected and HIV-uninfected women in the era of cART. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(12):1965-1974. doi:10.1089/jwh.2008.1090
53. Szanton S, L. Seplaki C, Thorpe Roland J, K. Allen J, Fried L. "Socioeconomic Status Is Associated with Frailty: The Women's Health and Aging Studies". Vol 64.; 2009. doi:10.1136/jech.2008.078428
54. Jung Y, Gruenewald TL, Seeman TE, Sarkisian CA. Productive activities and development of frailty in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010;65B(2):256-261. doi:10.1093/geronb/gbp105
55. Chen C, Goldman DP, Zissimopoulos J, Rowe JW. Multidimensional comparison of countries' adaptation to societal aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(37):9169-9174. doi:10.1073/pnas.1806260115
56. Hawkins KL, Brown TT, Margolick JB, Erlandson KM. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. *AIDS*. 2017;31 Suppl 2:S137-S146. doi:10.1097/QAD.0000000000001444
57. Nessighaoui H, Lilamand M, Patel K V, et al. Frailty and Pain: Two Related Conditions. *J frailty aging*. 2015;4(3):144-148. doi:10.14283/jfa.2015.53
58. Fumaz CR, Ayestaran A, Perez-Alvarez N, et al. Resilience, ageing, and quality of life in long-term diagnosed HIV-infected patients. *AIDS Care*. 2015;27(11):1396-1403. doi:10.1080/09540121.2015.1114989

59. Skevington SM. Is quality of life poorer for older adults with HIV/AIDS? International evidence using the WHOQOL-HIV. *AIDS Care*. 2012;24(10):1219-1225.  
doi:10.1080/09540121.2012.661838
60. Gustafson DR, Shi Q, Holman S, et al. Predicting death over 8 years in a prospective cohort of HIV-infected women: the Women's Interagency HIV Study. *BMJ Open*. 2017;7(6):e013993.  
doi:10.1136/bmjopen-2016-013993

## ANEXOS

### ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto de Pesquisa:** “Caracterização clínico-epidemiológica das pessoas que vivem com HIV com idade superior a 50 anos, atendidas no serviço de infectologia do Ambulatório Magalhães Neto (AMN), em Salvador, Bahia”

**Pesquisador Responsável:** Carlos Brites  
**Contato:** (71) 32838123

#### **Introdução**

Você está sendo convidado (a) para participar desta pesquisa porque é paciente atendido (a) no serviço de infectologia do Ambulatório Magalhães Neto (AMN). Está é uma pesquisa que coletará os dados das pessoas com idade superior a 50 anos que vivem com HIV. Este documento é chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, contém informações sobre a pesquisa. Após ler este Termo e discutir suas dúvidas com os pesquisadores responsáveis do estudo, você decidirá se quer ou não participar. Se quiser, você e os pesquisadores assinarão e datarão duas vias deste documento, uma delas ficará com você e outra ficará arquivada com os pesquisadores. É importante que você saiba que sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não, a qualquer momento, sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico ou para o seu tratamento.

#### **Por que esta pesquisa está sendo feita e quais são os objetivos?**

O objetivo principal deste estudo é conhecer as características clínico-epidemiológica das pessoas que vivem com HIV com idade superior a 50 anos, atendidos (as) no consultório de infectologia do Ambulatório Magalhães Neto (AMN).

#### **O que eu deverei fazer caso decida participar da pesquisa?**

Se você aceitar participar deste estudo, os responsáveis por ele precisarão coletar a informação do seu prontuário (idade, raça, renda, escolaridade, estado civil, início de tratamento, outras doenças, resultados de laboratórios, condições de saúde) caso precisar alguma informação adicional será feito através de uma entrevista durante a consulta. Além disso, será preciso fazer testes simples e um questionário para avaliar a sua força, fadiga, velocidade da marcha e atividade física.

### **Quantas pessoas participarão da pesquisa?**

Aproximadamente 200 pacientes atendidos no consultório de infectologia do Ambulatório Magalhães Neto (AMN) deverão participar desta pesquisa. Os (as) pacientes serão convidados (as) a participar da pesquisa no dia da consulta.

### **Quanto tempo durará a pesquisa?**

Essa pesquisa durará aproximadamente 1 (um) ano. Sua participação será em uma única oportunidade.

### **Eu corro algum risco por participar deste estudo?**

Não são esperados riscos físicos nesta pesquisa, serão coletadas informações sobre seus hábitos, o que pode ocasionar algum constrangimento, no entanto, todas as providências serão tomadas para minimizar desconfortos. AS SUAS INFORMAÇÕES SERÃO TRATADAS DE MODO SIGILOSO.

### **Eu terei algum benefício por participar deste estudo?**

É possível que você não obtenha um benefício direto pela sua participação nesta pesquisa, mas os resultados obtidos poderão ser de utilidade para conhecer a situação de pessoas com idade superior a 50 anos que vivem com HIV e proporcionar dados para o melhor atendimento a essa população. Sua participação neste estudo não interferirá no tratamento que você está recebendo nem no acompanhamento habitual que realiza no hospital.

### **Terei despesas por participar desta pesquisa?**

Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo.

### **E quanto a confidencialidade dos dados?**

Os dados do estudo são confidenciais e apenas terão acesso, os pesquisadores do estudo, o pessoal autorizado que analisará os dados, e o Comitê de Ética que aprova a realização da pesquisa (**Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia - FMB**). Esta pesquisa não divulgará dados pessoais que possam identificá-la. Os resultados desta pesquisa serão analisados e possivelmente publicados em revistas médicas, mas em momento algum seu nome será exposto ou divulgado. Toda a informação será registrada de forma anônima.

### **Quais as minhas alternativas?**

Se você não quiser participar deste estudo, seu acompanhamento de atenção continuará sendo no Ambulatório Magalhães Neto. Você não deixará de receber os cuidados necessários, por não participar da pesquisa.

**Quais são os meus direitos como voluntário (a) em uma pesquisa?**

A participação nesta pesquisa tem caráter voluntário e ainda que você decida participar, conserva a possibilidade de se retirar a qualquer momento e por qualquer motivo, sem prejuízo algum. Esta decisão não afetará a sua relação com seu médico nem o seu acesso a futuros tratamentos. Se decidir participar, será solicitado que você dê o seu consentimento por escrito assinando este documento.

**Quem devo procurar em caso de dúvidas?**

Se tiver alguma dúvida sobre a sua participação nessa pesquisa ou sobre as informações contidas neste documento favor entrar em contato com:

**Dr. Carlos Brites**  
**Rua Augusto Viana, s/nº, Canela,**  
**CEP: 40110-060, Salvador, Bahia.**  
**Telefone: (71) 3283-8123/ 3283-8062**

Se tiver dúvidas como dar seu consentimento ou sobre os seus direitos como participante da pesquisa, favor entrar em contato com:

**Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos**  
**Faculdade de Medicina da Bahia – FMB/UFBA.**  
**Largo do Terreiro de Jesus, s/n.**  
**Centro Histórico, CEP 40.026-010**  
**Salvador, Bahia, Brasil.**  
**Telefones: (71) 3283-5564 / 8726 4038**

**PÁGINA DE ASSINATURAS**

**FUI DEVIDAMENTE ORIENTADO (A) QUANTO A TODOS OS PROCEDIMENTOS DO ESTUDO. LI (OU LERAM PARA MIM) ESTE TERMO DE CONSENTIMENTO, TIVE CHANCES DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS E ENTENDI TODAS AS INFORMAÇÕES. CONCORDO VOLUNTARIAMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO.**

\_\_\_\_\_  
Nome do (a) participante

\_\_\_\_\_  
Data \_\_/ \_\_/ \_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) participante.

\_\_\_\_\_  
Nome da pessoa que obteve o consentimento.

\_\_\_\_\_  
Data \_\_/ \_\_/ \_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pessoa que obteve o consentimento.



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia-INCT-CoBRA: Coorte Brasileira em HIV-AIDS.

**Pesquisador:** CARLOS BRITES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 42996315.9.0000.5577

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Fundação Bahiana de Infectologia  
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.035.826

**Data da Relatoria:** 04/05/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Os avanços obtidos no tratamento e prevenção da infecção pelo HIV transformaram uma doença mortal em infecção crônica controlável. O envelhecimento progressivo desta população traz novos desafios para o manejo da AIDS. Os pacientes apresentam processos mórbidos degenerativos superiores à população geral, refletindo-se em maior mortalidade comparativa por neoplasias malignas não ligadas ao HIV-1, doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, problemas renais, desordens neurocognitivas, doenças hepáticas, e distúrbios ósseos. Além disso, a disseminação de cepas virais recombinantes, a emergência de resistência transmitida e secundária à falha à terapia antirretroviral (TARV) são problemas crescentes, que podem obscurecer os ganhos obtidos através da TARV combinada de alta eficácia. Os dados nacionais disponíveis são escassos e não permitem o adequado dimensionamento destes problemas. A disponibilidade de laboratórios capacitados a realizar testes moleculares requeridos para monitoramento da infecção pelo HIV-1 é limitada. Há também a necessidade de formação de novos pesquisadores na área, notadamente em regiões com menos recursos e estrutura.

O projeto pretende pois empreender uma avaliação sistemática da epidemia de HIV/AIDS no Brasil, através de uma coorte, voltada para a caracterização das comorbidades e coinfeções nesta população, para a definição dos padrões de reconstituição imune e seus determinantes, o impacto

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n

**Bairro:** PELOURINHO

**CEP:** 40.026-010

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-5564

**Fax:** (71)3283-5567

**E-mail:** cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.035.826

destes fatores sobre a qualidade de vida e a mortalidade. Adicionalmente, pretende estabelecer um monitoramento contínuo da variação molecular da epidemia de HIV-1 em nosso meio, desenvolver testes moleculares para monitoramento da viremia e testes baseados em citometria de fluxo, mais simples, rápidos e baratos que os convencionais, para definição do tropismo do HIV-1 e mensuração de carga proviral de outro retrovírus, o HTLV-1/2. Pretende também implementar um programa de treinamento em pesquisa em HIV-AIDS, para formar jovens pesquisadores capazes de conduzir pesquisas na área.

Para isso, serão envolvidas 8 instituições brasileiras, em 6 estados: Amazonas, Ceará, Bahia, Espírito Santo, Curitiba, e Rio Grande do Sul. A coordenação geral do projeto ficará a cargo do Dr. Carlos Brites. Serão recrutados 2820 participantes: 1500 já em seguimento clínico e 1320 recém-diagnosticados, durante os dois anos do período de estudo. Os pacientes serão submetidos à história clínica detalhada, avaliação metabólica, neurocognitiva, da qualidade de vida, e rastreamento de neoplasias, ao entrar no estudo e anualmente. Pacientes virgens de terapia antirretroviral serão avaliados para caracterização molecular do vírus e avaliação da resposta imune. Serão desenvolvidos testes moleculares baseados em PCR em tempo real para mensuração da carga viral do HIV-1 e do HCV e testes baseados em citometria de fluxo, para definição de tropismo viral (HIV) e confirmação diagnóstica/mensuração da carga proviral em pacientes coinfectados pelo HTLV.

Em Salvador serão recrutados 680 participantes acompanhados no Centro Estadual de Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP/SESAB) e no Ambulatório de Infectologia do C- HUPES. Tem como impacto científico e social, formação de novos pesquisadores através de cursos de imersão em metodologia científica e redação científica; estágios de pós-doutorado oferecidos por centros internacionais. Espera-se desenvolver e validar novos testes para diagnóstico e manejo da infecção pelo HIV-AIDS e produzir dados estratégicos sobre o perfil epidemiológico e imuno-viológico da infecção em nosso meio, permitindo desenvolvimento de estratégias mais adequadas ao seu controle.

Com custeio total avaliado em R\$ 9.135.014,21, o projeto tem apoio financeiro da Fundação Bahiana de Infectologia e do CNPq. A equipe de pesquisadores conta com 16 doutores, mestres, estudantes de graduação, e pós-graduação, além de laboratórios dotados de infraestrutura adequada ao cumprimento dos objetivos do projeto.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivos Primários:

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n

**Bairro:** PELOURINHO

**CEP:** 40.026-010

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-5564

**Fax:** (71)3283-5567

**E-mail:** cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.035.826

1. Definir as características da população vivendo com HIV-AIDS acompanhadas em centros de referência de 6 capitais brasileiras;
2. Avaliar a diversidade genética do HIV-1 e níveis de ativação imune em população de pacientes virgens de TARV e em tratamento;
3. Desenvolver insumos diagnósticos e de prevenção em HIV-AIDS, com possível geração de produtos comercializáveis;
4. Formar novos pesquisadores brasileiros na área de HIV-AIDS.

**SECUNDÁRIOS:**

1. Avaliar o padrão de envelhecimento dessa população quando comparado com o da população geral;
2. Definir a frequência de comorbidades, tais como síndrome metabólica, doença renal, hepatopatias, osteoporose, alterações neurocognitivas e seus determinantes;
3. Determinar a frequência de coinfeções virais persistentes (HTLV, HCV, HBV, HEV, EBV, HPV, CMV) e tuberculose, assim como o impacto destes processos sobre o desfecho clínico;
4. Estimar a frequência e características de neoplasias malignas;
5. Avaliar a sobrevivência e as causas de morte;
6. Avaliar a qualidade de vida de pacientes com HIV e o impacto de comorbidades não infecciosas sobre ela;
7. Avaliação dos níveis de ativação imune e correlação com marcadores de inflamação;
8. Avaliar a frequência de resistência transmitida em pacientes com diagnóstico recente;

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
**Bairro:** PELOURINHO **CEP:** 40.026-010  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br





Continuação do Parecer: 1.035.826

9. Avaliar a frequência e caracterizar o perfil da falha virológica, em pacientes iniciando TARV;
10. Definir fatores associados à falha virológica;
11. Avaliação da diversidade genética da epidemia em diferentes regiões do país em pacientes recém diagnosticados;
12. Avaliação do perfil de resposta imune, sua associação com coinfeções e com ativação imune/inflamação;
13. Avaliação da frequência dos antígenos HLA-C e receptores KIR e sua repercussão na resposta imune em indivíduos infectados;
14. Desenvolver teste baseados em PCR para mensuração da carga viral plasmática do HIV-1b e do HCV;
15. Desenvolver e validar teste para determinação do tropismo do HIV-1 baseado em citometria de fluxo; 16. Avaliar o potencial de utilização da citometria de fluxo para mensuração da carga proviral do HTLV-1 e como teste confirmatório capaz de detectar a infecção pelos HTLV-1 e 2;
16. Propiciar condições para nucleação de novos centros de pesquisa em HIVAIDS em centros de referência brasileiros com recursos humanos limitados na área;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS:**

1. Da coleta de sangue: dor, sangramento, hematoma, tontura, desmaios e, raramente, infecção pela agulha introduzida na pele, "portanto não irá causar nenhum prejuízo potencial ao paciente".
2. Da quebra de confidencialidade: Os participantes não serão nominados e identificados por um código de acesso restrito aos pesquisadores envolvidos.

**BENEFÍCIOS:**

Diretos: Não há.

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
**Bairro:** PELOURINHO **CEP:** 40.026-010  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.035.826

Indiretos:

1. O entendimento das características clínicas desta população poderá auxiliar na definição de estratégias de manejo mais adequadas no futuro;
2. Desenvolvimento de tecnologias diagnósticas e de prevenção;
3. Formação de pesquisadores;

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Com a hipótese, "a pandemia de AIDS se caracteriza como um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, a despeito dos avanços atingidos para sua prevenção e tratamento. Dados do MS mostram que a epidemia de HIV-AIDS no Brasil vem apresentando aumento do número de casos, e mesmo da mortalidade, embora este quadro varie significativamente de acordo com a região e com subpopulações específicas", é um estudo de coorte com a seguinte metodologia:

Os Pacientes serão inicialmente alocados em 2 grandes grupos: (A) Pacientes com diagnóstico recente, virgens de TARV; (B) Pacientes já em seguimento, com ou sem histórico de utilização prévia de TARV.

Grupo A:

1. Avaliação laboratorial detalhada;
2. Aplicação de questionário padrão, para definição de potenciais comorbidades e coinfeções;
3. Coletas de amostras de sangue para sub tipagem viral, padrão de resistência, carga viral plasmática e carga proviral em células mononucleares, contagem de células CD4+/CD8+ e mensuração dos marcadores de ativação imune;
4. Coleta de secreção genital para detecção de clamídia, gonococo e HPV;
5. Todos os pacientes serão reavaliados anualmente, exceto para marcadores virológicos de frequência semestral.

Grupo B:

1. Avaliação laboratorial geral anualmente;
2. Com viremia detectável será submetido à genotipagem e teste de tropismo;
3. Sem viremia indetectável avaliado apenas no tocante à carga proviral.

AMBOS OS GRUPOS:

1. Dados anteriores à entrada no estudo serão coletados dos prontuários médicos dos pacientes;

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.035.826

2. A partir da entrada na coorte, serão submetidos a avaliações semestrais com coleta de dados clínicos e laboratoriais (hemograma, avaliação hepática, renal, óssea, metabólica, dosagem Vit. D3);
3. Avaliação anual: A densidade mineral óssea (DMO), ecocardiograma, doppler de carótidas, USG abdômen total e tireoide, teste ergométrico, avaliação neurocognitiva, avaliação da qualidade de vida (questionário SF -36) e a capacidade neurocognitiva (escalas MOCA, MEEM teste neuropsicológico);
4. Testes que avaliem depressão (escalas de ansiedade e depressão de Beck), funções corticais (mini exame do estado mental de Folstein e Montreal Cognitive Assessment);
5. Os testes serão aplicados pelos médicos assistentes.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

1. Portadores do vírus HIV/AIDS;
2. Ambos os sexos;
3. Maiores de 18 anos.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Pessoas não portadoras do vírus HIV.

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

1. Folha de Rosto – Dentro dos parâmetros;
2. Carta de anuência da direção do C-HUPES – Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
3. Carta de anuência da SESAB – Assinada e carimbada em papel timbrado pela direção da CEDAP;
4. Carta de anuência da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, de Manaus, AM – Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
5. Carta de anuência da Universidade Federal do Espírito Santo- Em papel timbrado, assinada pelo Reitor, porém sem carimbo;
6. Carta de anuência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES- Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
7. Carta de anuência do Centro Universitário Christus de Fortaleza, CE - Em papel timbrado, assinado pelo Reitor, porém sem carimbo;
8. Carta de anuência da direção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná –

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n

**Bairro:** PELOURINHO

**CEP:** 40.026-010

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-5564

**Fax:** (71)3283-5567

**E-mail:** cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.035.826

Dentro dos parâmetros;

9. Carta de anuência da direção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
10. TCLE – Apresenta os elementos prescritos pela RES466/12. Ético- ADEQUADO.

**Recomendações:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. 466/12 CNS/MS) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. 466/12 CNS/MS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP-MCO SEMESTRALMENTE e FINAL na conclusão do projeto.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.826

-Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (466/12 CNS/MS).

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

Não há pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SALVADOR, 26 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**  
**Eduardo Martins Netto**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
**Bairro:** PELOURINHO **CEP:** 40.026-010  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br

## ANEXO 2. FICHA DE DADOS

### 1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

ID Paciente: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/2017

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ País: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Gênero:  Masculino<sup>1</sup>  Feminino<sup>2</sup> Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Cor de pele:  Negro<sup>1</sup>  Pardo<sup>2</sup>  Branco<sup>3</sup>  Indígena<sup>4</sup>  Amarelo<sup>5</sup> Escolaridade: \_\_\_\_\_

Estado civil:  Solteiro (a)<sup>1</sup>  Casado (a)<sup>2</sup>  Divorciado (a)<sup>3</sup>  Viúvo (a)<sup>4</sup>  União estavel<sup>5</sup>

Situação laboral atual:  Aposentado<sup>1</sup>  Desempregado<sup>2</sup>  Empregado<sup>3</sup> em \_\_\_\_\_ Renda: \_\_\_\_\_ reais

Quantas pessoas moram com o (a) Senhor (a): \_\_\_\_\_ É principal responsável do sustento da casa:  Sim<sup>1</sup>  Não<sup>2</sup>

Alcoolismo:  Sim<sup>1</sup>  Não<sup>2</sup> N° vezes por semana: \_\_\_\_\_ Outras drogas:  Sim<sup>1</sup>  Não<sup>2</sup> Se for Sim, qual? \_\_\_\_\_

Tabagismo:  Nunca fumou<sup>1</sup>  Ex fumante<sup>2</sup>  Fumante atual<sup>3</sup>

### 2. HISTÓRIA HIV E TARV

Data de diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data início TARV: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

CD4 1°: \_\_\_\_\_ CD4 mais baixo: \_\_\_\_\_ e CD8: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) CD4 último: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

CV 1°: \_\_\_\_\_ copias/ml CV último: \_\_\_\_\_ copias/ml CD8: \_\_\_\_\_ CD4/CD8: \_\_\_\_\_

TARV ATUAL: \_\_\_\_\_ Outra TARV: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

OBS: \_\_\_\_\_

### 3. COMORBIDADES

Hipertensão:  Sim<sup>1</sup> (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  Não<sup>2</sup> Anti-hip 1°: \_\_\_\_\_ Anti-hip última: \_\_\_\_\_

Diabetes:  Sim<sup>1</sup> (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  Não<sup>2</sup> Hipoglic 1°: \_\_\_\_\_ Hipoglic última: \_\_\_\_\_

Dislipidemia:  Sim<sup>1</sup> (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  Não<sup>2</sup> Hipolip 1°: \_\_\_\_\_ Hipolip última: \_\_\_\_\_

Vitamina D deficiência:  Sim<sup>1</sup> (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  Não<sup>2</sup> Densitometria óssea:  Sim<sup>1</sup> \_\_\_\_\_  Não<sup>2</sup>

Falência renal:  Sim<sup>1</sup> (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  Não<sup>2</sup> Hepatites B ou C:  Sim B<sup>1</sup>  Sim C<sup>1</sup>  Não<sup>2</sup>

Neoplasias:  Sim<sup>1</sup> (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  Não<sup>2</sup> Se for sim, qual? \_\_\_\_\_

Outras comorbidades: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) Tto. 1°: \_\_\_\_\_ Tto última: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) Tto. 1°: \_\_\_\_\_ Tto última: \_\_\_\_\_

História Oportunistas:  Sim<sup>1</sup>  Não<sup>2</sup> Se for Sim, quais? \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

\_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

#### 4. FENOTIPO DE FRAGILIDADE DE FRIED

**Peso atual:** \_\_\_\_\_ Kg    **Altura:** \_\_\_\_\_ cm    **IMC:** \_\_\_\_\_

**Peso há 1 ano:** \_\_\_\_\_ kg                      **Tentou perder peso?** Sim<sup>1</sup> Não<sup>2</sup>    **Teve perda de peso?** Sim<sup>1</sup> Não<sup>2</sup>

**Teste Fraqueza: FPP1** \_\_\_\_\_ Kg              **FPP2** \_\_\_\_\_ Kg              **FPP3** \_\_\_\_\_ Kg              **Tem fraqueza?** Sim<sup>1</sup> Não<sup>2</sup>

**Sensação de exaustão?** Sim<sup>1</sup> Não<sup>2</sup>

**a. Com que frequência, na última semana, o (a) Sr (a) sentiu que tudo que fez exigiu um grande esforço?**

- Raramente ou nenhum tempo (< 1 dia);
- Algum ou parte do tempo (1-2 dias);
- Um parte moderada do tempo (3-4 dias);
- Todo tempo.

**b. Com que frequência, na última semana, o (a) Sr (a) sentiu que não conseguia levar adiante as suas coisas?**

- Raramente ou nenhum tempo (< 1 dia);
- Algum ou parte do tempo (1-2 dias);
- Um parte moderada do tempo (3-4 dias);
- Todo tempo.

**Velocidade da marcha: T1** \_\_\_\_\_ seg.                      **T2** \_\_\_\_\_ seg.                      **T3** \_\_\_\_\_ seg.    **Lentidão?** Sim<sup>1</sup> Não<sup>2</sup>

**Atividade física: Kcal usadas por semana:** \_\_\_\_\_ Kcal.                      **Critério positivo?** Sim<sup>1</sup> Não<sup>2</sup>

## ANEXO 3. QUESTIONÁRIO MINNESOTA DE ATIVIDADES FÍSICAS, ESPORTES E LAZER

### Questionário Minnesota de Atividades Físicas, Esportes e Lazer

Solicitarei o (a) Senhor (a) que responda quais das atividades abaixo foi realizada nas últimas duas semanas, marcar “Sim” para as atividades que você praticou e “Não” para aquelas que você não praticou.

ATIVIDADES	O(a) Senhor (a) praticou nas últimas duas semanas?		Nº DE VEZES PRIMERA SEMANA	Nº DE VEZES SEGUNDA SEMANA	MÉDIA DE VEZES POR SEMANA	TIEMPO POR OCASION	
	SIM	NÃO				HORAS	MINUTOS
<b>Seção A: Caminhada</b>							
1. Caminhada recreativa							
2. Caminhada para o trabalho							
3. Uso de escadas quando o elevador está disponível							
4. Caminhada ecológica							
5. Caminhada com mochila							
6. Alpinismo/escalando montanhas							
7. Ciclismo recreativo/por prazer							
8. Dança: salão, quadrilha, discoteca, danças regionais							
9. Dança/ginástica – aeróbia, balé							
10. Hipismo/andando a cavalo							
<b>Seção B: Exercício de condicionamento</b>							
1. Exercícios domiciliares							
2. Exercício em clube/em academia							
3. Combinação de caminhada/corrida leve							
4. Corrida							
5. Musculação							
<b>Seção C: Atividades aquáticas</b>							
1. Esqui aquático							
2. Velejando em competição							
3. Canoagem ou remo recreativo							
4. Canoagem ou remo em competição							
5. Canoagem em viagem de acampamento							
6. Natação em piscina (pelo menos 15 metros)							
7. Natação na praia							
8. Mergulho autônomo							
9. Mergulho livre – snorkel							
<b>Seção D: Esportes</b>							
1. Boliche							
2. Voleibol							



3. Tênis de mesa							
4. Tênis individual							
5. Tênis de duplas							
6. Basquete sem jogo (bola ao cesto)							
7. Jogo de basquete							
8. Basquete como juiz							
9. Squash							
10. Futebol							
<b>Seção E: Atividades no jardim e na horta</b>							
1. Cortar a grama dirigindo um carro de cortar grama							
2. Cortar a grama andando atrás do cortador de grama motorizado							
3. Cortar a grama empurrando o cortador de grama manual							
4. Tirando o mato e cultivando o jardim/horta							
5. Afofar, cavando e cultivando a terra no jardim e na horta							
6. Trabalho com ancinho na grama							
<b>Seção F: Atividades de reparos domésticos</b>							
1. Carpintaria em oficina							
2. Pintura interna de casa ou colocação de papel de parede							
3. Carpintaria do lado de fora da casa							
4. Pintura exterior de casa							
5. Tarefas domésticas							
<b>Seção G: Pesca</b>							
1. Pesca na margem do rio							

**Outras atividades:**

**ANEXO 4. QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36**

1.	<b>Em geral você diria que sua saúde é:</b>	Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
		1	2	3	4	5

2.	<b>Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?</b>	Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
		1	2	3	4	5

3.	<b>Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?</b>			
	ATIVIDADE	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
	a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
	b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
	c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
	d) Subir vários lances de escada	1	2	3
	e) Subir um lance de escada	1	2	3
	f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrarse	1	2	3
	g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
	h) Andar vários quarteirões	1	2	3
	i) Andar um quarteirão	1	2	3
	j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4.	<b>Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?</b>	Sim	Não
	a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
	b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
	c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades	1	2
	d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5.	<b>Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?</b>	Sim	Não
	a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
	b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
	c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6.	<b>Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?</b>	De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
		1	2	3	4	5

7.	Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
----	---------	------------	------	----------	-------	-------------

<b>Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?</b>	1	2	3	4	5	6
--	---	---	---	---	---	---

<b>8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?</b>	De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
	1	2	3	4	5

<b>9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.</b>						
<b>Perguntas</b>	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

<b>10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?</b>	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
	1	2	3	4	5
<b>11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?</b>	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5