



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS – CCM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

ISAURA ROMERO PEIXOTO

**FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM
PESSOAS IDOSAS COM HIV**

Recife / PE

2022

ISAURA ROMERO PEIXOTO

**FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM
PESSOAS IDOSAS COM HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Recife / PE

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

P379f Peixoto, Isaura Romero.
Fatores associados ao envelhecimento biológico precoce em pessoas idosas com HIV / Isaura Romero Peixoto. – 2022.
111 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Heloísa Ramos Lacerda de Melo.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexo.

1. HIV. 2. Senilidade Prematura. 3. Inteligência Artificial. I. Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (Orientadora). II. Título.

616.9792

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-128)

ISAURA ROMERO PEIXOTO

**FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM
PESSOAS IDOSAS COM HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 16/02/2022.

BANCA EXAMINADORA:

Profª. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profª. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Paulo Sergio Ramos de Araújo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Hugo Moura de Albuquerque Melo (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profª. Dra. Ladjane Santos Wolmer de Melo (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dedico este trabalho aos meus amados Atualpa e Esther, esposo e filha.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento é Àquele para Quem são todas as coisas: O Senhor. Cada sonho que brota em nosso coração, primeiro nasce no coração de Deus.

Aos meus pais (*in memorian*), Paulo e Elisabeth, pela presença e apoio tão importantes, pelo amor que os tornaram inesquecíveis.

A Atualpa, meu esposo, que sempre esteve pronto a me ajudar, principalmente na validação do banco de dados. A minha filha Esther pelas palavras de estímulo, seu carinho inesgotável e sua ajuda nas traduções.

Às pessoas idosas com HIV que participaram do estudo, sem as quais nada disso seria possível.

À minha orientadora, Profa. Heloisa, pelas correções, idéias e por sua inspiradora elegância profissional.

À minha querida Ladjane que de colega passou a amiga e, na dificuldade, tornou-se minha irmã.

Aos servidores do Hospital das Clínicas/UFPE, Diego Hygo (UPIA), Roque (ambulatório de DIP) e Diana Almeida (SAME) pelas inigualáveis gentileza e empatia, durante todo o período de coleta de dados.

À equipe administrativa do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, em especial Walter Leite Galdino, pelas presteza e paciência imutáveis.

A todos aqueles que trabalharam no HUOC/UPE e colaboraram para coleta dos dados desta pesquisa.

Agradeço às queridas amigas Ana Paula Marques e Márcia Carrera, da pós-graduação em Gerontologia, que reafirmaram minha crença no ser humano.

Aos professores da banca de qualificação, Márcia Carrera, Paulo Sergio Araújo e Célia Castro faço meu agradecimento pela disponibilidade e inestimáveis contribuições.

“A guerra é uma tolice egoísta. Ela traz uma glória temporária e uma dor que dura para sempre”.
(Peixoto, minha filha, 2021)

RESUMO

A terapia antirretroviral transformou a infecção letal pelo HIV em doença crônica, aproximando a expectativa de vida da pessoa infectada à da população geral. Apesar desta conquista, o vírus e seu tratamento promovem envelhecimento biológico precoce, com idade biológica superando a idade cronológica em até 15 anos. Esta pesquisa objetivou identificar fatores associados ao envelhecimento precoce em pessoas idosas com HIV, empregando a idade biológica estimada por inteligência artificial (*deep learning*). Estudo transversal e analítico, com 59 pessoas idosas com idade de 60 anos ou mais, de ambos os sexos, vivendo com HIV e em terapia antirretroviral, recrutadas por conveniência em dois hospitais de referência em HIV/AIDS em Recife (PE), entre maio/2018 e fevereiro/2020. Os participantes foram divididos em três grupos: o grupo com idade biológica menor ou igual a idade cronológica (n=19) e os biologicamente mais velhos (idade biológica maior que a cronológica), que foram separados em 2 subgrupos: o primeiro com idade biológica maior que a cronológica em até 4 anos (n=16) e o segundo com idade biológica maior que a cronológica em 5 anos ou mais (n=24). Na comparação entre os três grupos, observou-se menores contagens de linfócitos T CD4+ atual (p=0,004) e nadir (p=0,002) nos participantes mais velhos biologicamente. O uso de *cannabis* esteve associado ao maior envelhecimento biológico (p-valor = 0,045) e houve elevada prevalência de disglícemia (55,92%) naqueles com menor idade biológica, porém mais velhos cronologicamente. O escore de Framingham apresentou maior prevalência de alto risco de doença cardiovascular no grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (91,7%) e prediabetes (52,4%). O teste de homogeneidade foi significativo para a classificação do escore de Framingham (p-valor = 0,020), indicando que o risco de evento cardiovascular difere entre os grupos glicêmicos, sendo maior para os diabéticos. Associados à disglícemia encontramos o sedentarismo (p=0,01), a doença coronariana (p-valor=0,039), menores níveis de HDL (p-valor=0,038) e maior nível atual de glicemia (p-valor < 0,001). Nossos resultados apontaram que mais da metade das pessoas idosas com HIV e em uso de TARV apresentavam envelhecimento biológico precoce, por inferência de biomarcadores processados por algoritmo de inteligência artificial. Ressaltamos a importância do uso de idade biológica no cuidado a pessoas idosas com HIV.

Palavras-Chave: HIV; Senilidade prematura; Inteligência artificial.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy has transformed lethal HIV infection into a chronic disease, bringing the life expectancy of the infected person closer to that of the general population. Despite this achievement, the virus and its treatment promote premature biological aging, with biological age surpassing chronological age by up to 15 years. Esta pesquisa objetivou identificar fatores associados ao envelhecimento precoce em pessoas idosas com HIV, empregando a idade biológica estimada por inteligência artificial (*deep learning*). Cross-sectional and analytical study, with 59 older people aged 60 years or older, of both sexes, living with HIV and on antiretroviral therapy, recruited for convenience in two reference hospitals in HIV/AIDS in Recife (PE), between May/2018 and February/2020. The participants were divided into three groups: the group with biological age less than or equal to chronological age (n=19) and biologically older groups (biological age greater than chronological), which were separated into 2 subgroups: the first with biological age greater than chronological age up to 4 years (n=16) and the second with biological age greater than chronological age at 5 years or more (n=24). In the comparison between the three groups, lower counts of current CD4+ T lymphocytes (p=0.004) and nadir (p=0.002) were observed in the older participants biologically. The use of cannabis was associated with higher biological aging (p-value = 0.045) and there was a high prevalence of dysglycemia (55.92%) in those with lower biological age, but older chronologically. The Framingham score showed a higher prevalence of high risk of cardiovascular disease in the group of patients with type 2 diabetes mellitus (91.7%) and prediabetes (52.4%). The homogeneity test was significant for Framingham score classification (p-value = 0.020), indicating that the risk of cardiovascular event differs among glycemic groups, being higher for diabetics. Associated with dysglycemia, we found sedentary lifestyle (p=0.01), coronary heart disease (p-value=0.039), lower HDL levels (p-value=0.038) and higher current blood glucose level (p-value < 0.001). Our results showed that more than half of the older people with HIV and using ART had early biological aging, by inference of biomarkers processed by artificial intelligence algorithm. We emphasize the importance of the use of biological age in the care of the older people with HIV.

Keywords: HIV; aging premature; artificial intelligence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Rede Neural simples e Rede Neural Profunda (Deep Learning)	23
--	----

LISTA DE QUADROS

REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1 – As nove marcas do envelhecimento	19
Quadro 2 – Categorização das variáveis independentes e mistas	30
Quadro 3 – Categorização da variável dependente	32

LISTA DE TABELAS

RESULTADOS – ARTIGO 1

Tabela 1 -	Características dos participantes do estudo e idade biológica	39
Tabela 2 -	Tempo de diagnóstico da infecção, características dos antirretrovirais e adesão ao tratamento dos participantes do estudo e idade biológica	40
Tabela 3 -	Doenças crônicas, dimensão clínica geriátrica, escalas de funcionalidade, cognição e nutrição e idade biológica.....	40
Tabela 4 -	Carga viral e contagem de linfócitos CD4 dos participantes do estudo e idade biológica	42

RESULTADOS – ARTIGO 2

Tabela 1 -	Distribuição da classificação da glicemia segundo o perfil sociodemográfico e hábitos de vida dos participantes	53
Tabela 2 -	Distribuição da classificação da glicemia, segundo o tempo de doença, TARV, adesão e estatina	55
Tabela 3 -	Distribuição da classificação da glicemia, segundo o inventário de doenças dos pacientes avaliados, carga viral e contagem de linfócitos T CD4	57
Tabela 4 -	Escalas geriátricas, dimensão clínica geriátrica, escore de Framingham e exames laboratoriais dos participantes segundo a classificação da Glicemia	58
Tabela 5 (suplementar 1) -	Distribuição do esquema de TARV atual segundo a classificação da glicemia	60
Tabela 6 (suplementar 2) -	Média e desvio padrão do tempo de uso (em meses) do TARV segundo a classificação da glicemia	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Atividades Básicas da Vida Diária
AGA	Avaliação Geriátrica Ampla
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ATP	Adenosina Trifosfato
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DAG	Descarboxilase do Ácido Glutâmico
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DCV	Doença Cardiovascular
DHC	Doença Hepática Crônica
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DL	Deep Learning
DNA	Deoxiribonucleic Acid
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DM	Diabetes Mellitus
DNN	Deep Neural Network
DT2	Diabetes Tipo 2
EUA	Estados Unidos da América
GH	Growth Hormone
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Vírus
HUOC – UPE	Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco
IA	Inteligência Artificial

IB	Idade Biológica
IC	Idade Cronológica
IFN	Interferon
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleucina
IP	Inibidor da Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
IVHIV	Idoso Vivendo com HIV
LDL	Low Density Lipoprotein
MAN	Mini Avaliação Nutricional
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
ML	Machine Learning
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD	Pré-Diabetes
PE	Pernambuco
PVHIV	Pessoa Vivendo com HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Tumor Necrosis Factor
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCM	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	ENVELHECIMENTO: O ESTADO DA ARTE NA PESQUISA.....	17
2.2	IDADES CRONOLÓGICA E BIOLÓGICA.....	20
2.3	HIV E ENVELHECIMENTO.....	23
2.4	HIV E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS.....	24
3	OBJETIVOS.....	26
3.1	OBJETIVO GERAL.....	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1	DESENHO DO ESTUDO E PERÍODO.....	27
4.2	LOCAL DO ESTUDO.....	27
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	27
4.3.1	Critérios de Inclusão.....	27
4.3.2	Critérios de Exclusão.....	27
4.4	COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	28
4.4.1	Método de Coleta.....	28
4.4.2	Instrumentos de Coleta de dados.....	29
4.5	CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	30
4.5.1	Variáveis Independentes e mistas	30
4.5.2	Variável Dependente	31
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
6	RESULTADOS.....	34
6.1	ARTIGO 1 – FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM IDOSOS COM HIV	34
6.2	ARTIGO 2 – PESSOA IDOSA COM HIV E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: PREVALÊNCIA DE DISGLICEMIA E FATORES DE RISCO.....	45
7	CONCLUSÕES.....	62
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63

REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	74
APÊNDICE B – PLANILHAS PARA COLETA DE DADOS.....	78
APÊNDICE C – VERSÃO DO ARTIGO 1 EM INGLÊS.....	93
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	108

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2019, cerca de 38 milhões de pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) em todo mundo e destes 36,2 milhões tinham mais de 15 anos de idade (VARDELL, 2020). No Brasil foram registrados 342.459 casos de HIV no período de 2007 a 2020, dos quais, 10.923 tinham 60 anos ou mais (considerados pessoas idosas em países em desenvolvimento), sendo 6.617 do sexo masculino e 4.306 do sexo feminino. Em 2020, 333 homens e 195 mulheres com 60 anos ou mais foram notificados com HIV em nosso país (SOUZA, 2021).

A diminuição da morbimortalidade por AIDS tornou-se uma realidade com os avanços na terapia antirretroviral (TARV), elevando a expectativa de vida até próxima à da população geral (ROSSI et al., 2012). O início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHIV, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico (PCDT/MS, 2018).

As pessoas infectadas pelo HIV têm um risco maior de morbidade e mortalidade não relacionadas à AIDS em comparação aos indivíduos não infectados pelo HIV. Teoriza-se que eles podem não estar envelhecendo apenas cronologicamente, mas também sofrendo um envelhecimento biológico precoce pelo aumento da senescência celular. A idade cronológica é uma medida imprecisa do envelhecimento biológico, devido à variabilidade interindividual nas taxas de envelhecimento (PATHAI et al., 2013).

A senescência é entendida como um declínio progressivo de reserva funcional de órgãos e sistemas, favorecendo maior incidência de doenças crônico-degenerativas (NASI et al., 2014). O envelhecimento biológico aumenta o risco de distúrbios metabólicos e doenças associadas, não relacionadas à AIDS, como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes mellitus (DM), osteoporose e câncer. Este maior risco de comorbidades tem sido associado ao desequilíbrio no sistema imunológico, pois ativação imunológica crônica e consequente exaustão imunológica são identificadas mesmo após supressão viral pela TARV. Assim, os indivíduos infectados pelo HIV envelhecem mais precocemente, havendo relatos de senescência em cinco, dez e até quinze anos (GUARALDI; MILIC; MUSSINI, 2019; RINALDI et al., 2017).

O presente estudo tem como perguntas orientadoras: pessoas idosas vivendo com HIV apresentam envelhecimento biológico precoce? Existem fatores associados ao envelhecimento precoce em pessoas com HIV?

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO: O ESTADO DA ARTE NA PESQUISA

O envelhecimento permanece como um dos processos biológicos mais complexos. Os mecanismos de envelhecimento variam amplamente, até entre espécies estreitamente relacionadas, portanto não existe consenso nem definição sobre ele. Há uma aceitação, no entanto, de que é um processo intrincado e multifatorial. Cada indivíduo tem envelhecimento singular quanto a doenças, órgãos afetados, características celulares e moleculares, dentre outros (COHEN, 2018).

Nos últimos anos o envelhecimento está sob pesquisa científica mundial, tendo avançado ao se identificar semelhanças com estudos sobre o câncer. Parecem processos opostos, pois na oncogênese ocorre ganho anormal de aptidão a nível celular, ao passo que no (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011) de envelhecimento, mas, o mesmo dano celular pode, ocasionalmente, habilitar certas células de forma aberrante produzindo câncer (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013a).

Nos anos 2000 e 2011 importantes pesquisas trouxeram as “marcas do câncer”, que impulsionaram elaboração de conceitos e mecanismos envolvidos na oncogênese. Esta abordagem motivou a busca pela identificação e classificação das bases moleculares e celulares do envelhecimento. Foram propostas nove possíveis marcas que, em conjunto, definem o seu fenótipo. Elas devem preencher três critérios: deverão ocorrer no processo de senescência, seu agravamento estimulará o envelhecimento e sua melhora o retardará, podendo ampliar a expectativa de vida saudável (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011).

As nove possíveis marcas do envelhecimento são alocadas em três grupos: principais, antagonicas e integrativas (quadro 1). As principais, consideradas gatilhos iniciais, são indubitavelmente negativas (instabilidade genômica, desgaste dos telômeros, alterações epigenéticas, perda de proteostase). As antagonicas têm efeitos opostos dependente de sua intensidade, ou seja, são benéficas em níveis baixos e o oposto se altos (detecção desregulada de nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular). As integrativas são respostas ao dano que se acumula e afetam a homeostase e função tecidual (exaustão de células-tronco e comunicação intercelular alterada) (KENNEDY et al., 2014).

Quadro 1 - As nove marcas do envelhecimento

A. PRINCIPAIS	INSTABILIDADE GENÔMICA
	DESGASTES DOS TELÔMEROS
	ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS
	PERDA DE PROTEOSTASE
B. ANTAGÔNICAS	DETECÇÃO DESREGULADA DE NUTRIENTES
	DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL
	SENESCÊNCIA CELULAR
C. INTEGRATIVAS	EXAUSTÃO DE CÉLULAS-TRONCO
	COMUNICAÇÃO INTERCELULAR ALTERADA

Fonte: a autora

◆ Instabilidade genômica

Agentes físicos, químicos e biológicos exógenos ou endógenos ameaçam a integridade e estabilidade do DNA nuclear e mitocondrial causando mutações, translocações, perda ou ganho cromossômico, encurtamento telomérico, dentre outros (HOEIJMAKERS, 2009). Os recursos para reparo do DNA conseguem corrigir grande parte dos danos, mas caso sejam insuficientes o processo de envelhecimento é favorecido. Existem indícios que o dano genômico caminha lado a lado com processo de envelhecimento e, se for induzido artificialmente, poderá gerar características de envelhecimento acelerado (LORD; ASHWORTH, 2012).

◆ Desgaste do telômero

Os telômeros são especialmente vulneráveis ao desgaste tempo-dependente (BLACKBURN; GREIDER; SZOSTAK, 2006). As DNA polimerases replicativas não são capazes de reproduzir as extremidades do DNA, pois esta função cabe à telomerase. A maior parte das células somáticas de mamíferos não expressa a telomerase, daí ocorre a perda progressiva e cumulativa das sequências de proteção do telômero nas extremidades cromossômicas, promovendo a senescência replicativa. Estudos indicam relação entre telômeros curtos e maior risco de mortalidade principalmente em humanos mais jovens (BOONEKAMP et al., 2013).

◆ Alterações epigenéticas

Diversas alterações epigenéticas acometem todas as células ao longo da vida e envolvem metilação do DNA, modificação pós-tradução de histonas e remodelamento da cromatina. Até

onde se sabe, diferente de mutações de DNA, as alterações epigenéticas são reversíveis, com possibilidade de pesquisa em tratamento anti-envelhecimento com aumento na expectativa de vida saudável (FREIJE; LÓPEZ-OTÍN, 2012; TALENS et al., 2012).

◆ Perda da proteostase

O envelhecimento e as doenças a ele relacionadas estão ligadas à homeostase ou proteostase prejudicada (POWERS et al., 2009). As células se utilizam de mecanismos de controle de qualidade para preservar a estabilidade e a funcionalidade de seus proteomas. Pesquisas apontam para manipulações genéticas que retardariam o envelhecimento por melhoria na proteostase (ZHANG; CUERVO, 2008).

◆ Detecção desregulada de nutrientes

Em mamíferos, o eixo somatotrófico envolve o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). O IGF-1 utiliza a mesma via intracelular da insulina, informando à célula sobre a presença de glicose. Esta via de controle do envelhecimento é a mais conservada durante a evolução (BARZILAI et al., 2012).

Os níveis de GH e IGF-1 diminuem durante o envelhecimento normal, assim, a senescência será promovida. Ocorre aumento da gordura abdominal, redução da força muscular e piora da cognição. A manipulação farmacológica poderá mimetizar a disponibilidade limitada de nutrientes (HARRISON et al., 2009).

◆ Disfunção mitocondrial

A relação entre envelhecimento e disfunção mitocondrial desafia pesquisadores. A eficácia da cadeia respiratória diminui com o envelhecimento, liberando elétrons, reduzindo a produção de ATP e aumentando a produção de espécies reativas do oxigênio. Não está claro se uma melhor função mitocondrial poderia aumentar o tempo e vida em mamíferos. (GREEN; GALLUZZI; KROEMER, 2011).

◆ Senescência celular

Em seres jovens, o mecanismo de senescência celular bloqueia o aumento de células danificadas, evitando câncer e colaborando com o equilíbrio tecidual. Com o envelhecimento há aumento de células senescentes e estas são ricas em citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases de matriz, citado como “fenótipo secretor associado à senescência” (KUILMAN et al., 2010; RODIER; CAMPISI, 2011). A senescência celular é um evento

benéfico de compensação aos danos nocivos e acelera o envelhecimento quando a capacidade regenerativa se esgota (BAKER et al., 2011).

◆ Esgotamento de células-tronco

O declínio da capacidade tecidual de se regenerar leva ao envelhecimento. Por outro lado, proliferação excessiva de células-tronco torna-se prejudicial por acelerar a exaustão das mesmas com conseqüente envelhecimento prematuro. Estudos apontam para a reversão do fenótipo de envelhecimento com a rejuvenescimento de células-tronco (KENNEDY et al., 2014).

◆ Comunicação intercelular alterada

Além de alterações autônomas das células, o envelhecimento também envolve mudanças no nível da comunicação intercelular, seja endócrina, neuroendócrina ou neuronal (LAPLANTE; SABATINI, 2012). À medida que as reações inflamatórias aumentam, a imunovigilância contra patógenos e células pré-malignas se reduz e a composição do ambiente peri e extracelular muda, afetando as propriedades mecânicas e funcionais de todos os tecidos. Um fenótipo pró-inflamatório latente acompanha o envelhecimento em mamíferos, levando ao aumento na produção de IL(interleucina)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF) e interferons (GREEN; GALLUZZI; KROEMER, 2011; SALMINEN; KAARNIRANTA; KAUPPINEN, 2012).

A inflamação também está associada a patogênese de obesidade e diabetes tipo 2, duas condições que se relacionam com o envelhecimento (BARZILAI et al., 2012). Há evidências de que o envelhecimento de um tecido pode levar à deterioração de outros tecidos, pondo em destaque a existência de uma coordenação interórgãos do fenótipo do envelhecimento. Existe ainda a indução de envelhecimento entre células vizinhas, por contato célula-a-célula. Estas evidências geram expectativa quanto à modulação do envelhecimento por meio de fatores sistêmicos transportados pelo sangue (NELSON et al., 2012).

2.2 IDADES CRONOLÓGICA E BIOLÓGICA

O envelhecimento reúne a combinação mais complexa de características moleculares, celulares e orgânicas observadas nos organismos (ANDREASSEN; BEN EZRA; SCHEIBYE-KNUDSEN, 2019). Com o rápido aumento de pessoas idosas em todo o mundo, é uma prioridade desenvolver formas automatizadas de avaliar a qualidade de vida para alcançar o envelhecimento bem sucedido.

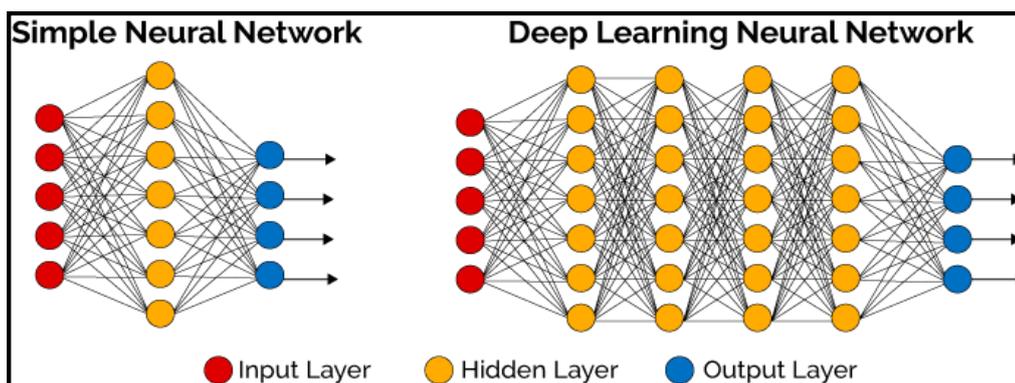
Pessoas centenárias são importantes campo de pesquisa, permitindo identificação de fatores genéticos e ambientais que parecem desempenhar papel geroprotetor. Estudos de longevos evidenciaram a participação de muitos mecanismos moleculares no envelhecimento, incluindo imunosenescência, inflamação, microbiota intestinal e genética do DNA mitocondrial (BIAGI et al., 2010; EFFROS et al., 1994; FRANCESCHI et al., 2005). O surgimento de novas tecnologias, envolvendo genética, epigenética, metagenômica, metabolômica, proteômica, glicômica e outros, permitiram a identificação de assinaturas genéticas que refletem a natureza dos centenários (LORUSSO; SVIDERSKIY; LABUNSKYY, 2018).

A idade é uma variável universal com relevância biológica porque está correlacionada com a mortalidade, doenças e anos de vida. Embora possa ser difícil correlacionar qualquer característica individual com a idade, a combinação de muitos recursos pode ser preditiva (PUTIN et al., 2016).

É importante separar a idade cronológica (IC) — o número de anos de vida de uma pessoa — da idade biológica (IB). A IB é um conceito de que a idade real de uma pessoa pode ser diferente de sua IC. Apesar da teorização sobre IB, muitas vezes ela é vista como a verdadeira idade de um indivíduo, propiciando uma melhor medida da expectativa de vida individual (ASHIQR RAHMAN et al., 2021). A IB é referida como a idade fisiológica ou metabólica, buscando aquilatar como está o funcionamento de diversos órgãos, processos fisiológicos e mecanismos regulatórios corporais e até que ponto estão estáveis. A aceleração do envelhecimento é uma variável biologicamente relevante associada à prevalência de doenças graves e mortalidade, logo, também pode estar ligada à saúde geral usando uma escala baseada no desvio da IC prevista do paciente (ZHAVORONKOV et al., 2019).

Os preditores de idades cronológica e biológica elaborados usando redes neurais profundas vieram a público em 2016, e ganharam espaço na pesquisa em envelhecimento biológico e longevidade. Aprendizagem profunda ou *Deep Learning*, é uma Aprendizagem de Máquina que emprega algoritmos para processar dados imitando o processamento feito pelo cérebro humano (neurônios matemáticos). Estas novas abordagens para identificar biomarcadores do envelhecimento humano utilizam *Deep Learning* para prever a idade cronológica com base em exames de sangue de rotina (PUTIN et al., 2016) ou dados metabolômicos (RIST et al., 2017).

Figura 1 – Rede Neural simples e Rede Neural Profunda (Deep Learning)



Fonte: Deep Learning Book

Deep Learning utiliza camadas de neurônios matemáticos para que os dados sejam processados. É denominada camada de entrada (Input Layer) a camada inicial da rede, sendo camada de saída (Output Layer) a última. Entre estas duas camadas ficam as camadas ocultas (Hidden Layer).

As abordagens de aprendizado de máquina estão rapidamente se tornando uma ferramenta presente em todas as áreas da ciência e, sem dúvida, serão essenciais para desenvolver intervenções contra a maioria das doenças crônicas e talvez o próprio processo de envelhecimento (OSBORNE et al., 2020).

Nenhum biomarcador isolado parece ter uma correlação segura com a idade biológica. É de grande interesse que existam biomarcadores fidedignos na identificação de indivíduos vulneráveis à perda de funcionalidade decorrente da idade. As pesquisas incluem marcadores imunológicos e inflamatórios, metilação do DNA, comprimento do telômero, dentre outros, mas estudos envolvendo interação de múltiplas vias, praticidade e baixo custo é o alvo de muitas destas pesquisas (RAJASURIAR et al., 2019).

Recentemente, técnicas de aprendizagem de máquina e sua subárea, *Deep Learning*, foram criadas para estimar a idade biológica humana. Foi desenvolvido um preditor simples e barato, baseado em exames laboratoriais de sangue usados na rotina, que pode ser usado para investigar sobre a IB humana (PUTIN et al., 2016). O *Deep Learning* é um campo recente e de rápido crescimento do aprendizado de máquina. Ele tenta modelar a abstração a partir de dados em larga escala, empregando redes neurais profundas de várias camadas (DNNs), fazendo assim sentido de dados como imagens, sons e textos (CAO et al., 2018).

2.3 HIV E ENVELHECIMENTO

As PVHIV estão envelhecendo em todo o mundo. Em países desenvolvidos, mais da metade dessas pessoas estão acima de 50 anos de idade e estima-se que em 2030 ultrapassem os 70%. Dados indicam que 18% dos recém-diagnosticados estão acima de 50 anos, que, somado às pessoas com HIV que agora são idosas, aumentam a idade média de PVHIV (“About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC”, 2021; WING, 2016).

As bases do envelhecimento precoce no HIV se relacionam com DCNT (diabetes, doença cardiovascular, osteoporose, dentre outras), síndromes geriátricas (déficits sensoriais e funcionais, queda, incontinências, perda cognitiva), fragilidade, imunossenescência e inflamação (“Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence - FRANCESCHI - 2000 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library”, [s.d.]).

O envelhecimento fisiológico e a infecção pelo HIV, mesmo sob TARV e supressão viral, fazem trilhas compartilhadas que promovem a imunossenescência prematura: ativação imunológica e inflamação persistente. Pessoas com HIV apresentam aumento sérico de IL-6, sendo que este marcador de inflamação se associa ao condicionamento físico, DCNT e maior mortalidade (BORGES et al., 2015; NORDELL et al., 2014; SO-ARMAH et al., 2016). O D-dímero, proteína protrombótica, também se eleva no HIV (FREIBERG et al., 2016).

Pessoas com HIV sofrem envelhecimento imunológico mais precoce (GIANESIN et al., 2016) em relação aos indivíduos sem HIV, portanto, há menor resposta a novos patógenos e vacinas, além de resultar em maior estado inflamatório. Merece destaque o fato dos “pilares do envelhecimento” fisiológico terem sido relatados em PVHIV (PATHAI et al., 2014). As células B são profundamente afetadas pela infecção pelo HIV e também no envelhecimento biológico, com dano na imunidade humoral. Os monócitos e macrófagos, por outro lado, funcionam como depósitos virais, causando disfunção imunológica e disseminação viral, dificultando a cura (“International AIDS Society Scientific Working Group... - Google Acadêmico”, [s.d.]).

O HIV promove uma infecção tecidual de baixo nível, existindo indícios indiretos de replicação viral contínua em sangue periférico e tecidos, apesar da TARV (DAMPIER et al., 2016; LORENZO-REDONDO et al., 2016; MARTINEZ-PICADO; DEEKS, 2016). Também ocorre reativação viral crônica do citomegalovírus e herpes (NAEGER et al., 2010), translocação microbiana intestinal para circulação sistêmica (DINH et al., 2015) e esgotamento

de células T CD4+, aumento de CD8+ senescentes que secretam citocinas e elevação da ativação de monócitos (ANGELOVICH et al., 2015).

Na fase primária e aguda da infecção pelo HIV tem início a inflamação crônica, neste primeiro momento por depleção das células T CD4+ intestinais, por ação direta do vírus e apoptose (MATTAPALLIL et al., 2005). Vários mecanismos de defesa do sistema digestório são perdidos. As células T das mucosas, quando ativadas, liberam citocinas que, juntamente com a ação viral, modificam a função de macrófagos, células dendríticas e linfóides inatas (KLATT et al., 2012). Nesta fase, produtos microbianos são translocados para circulação sistêmica (BRENCHLEY et al., 2006; MARCHETTI; TINCATI; SILVESTRI, 2013) com amplificação de respostas pró-inflamatórias (SANDLER; DOUEK, 2012).

Em pessoas idosas saudáveis a ativação imunológica e inflamação promovem perda funcional, por imunossenescência (“Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence - FRANCESCHI - 2000 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library”, [s.d.]). A infecção pelo HIV e a senescência são semelhantes em muitos pontos, com redução do conjunto de células T, esgotamento de células T naive e um estado inflamatório crônico: inflammAIDS/ inflammAGING (PINTI et al., [s.d.]).

2.4 HIV E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

São consideradas doenças crônicas não transmissíveis aquelas que têm origem não infecciosa e podem promover perda funcional. São morbidades de curso longo e com multicausalidade (FIGUEIREDO; CECCON; FIGUEIREDO, 2021). As DCNT representam um problema de saúde pública, pois lideram a mortalidade mundial, são responsáveis por mortes precoces, geram alto custo social e frustram o alvo mundial de envelhecimento bem sucedido (MALTA et al., 2020).

O aumento na expectativa de vida em PVHIV após a TARV combinada, associada a dietas de baixa qualidade e sedentarismo, facilitaram o desenvolvimento de DCNT, de forma expressiva disglucemias e doenças cardiovasculares. Mas também participam desta equação a própria infecção pelo HIV, esgotamento imunológico e inflamação além da própria TARV (PELCHEN-MATTHEWS et al., 2018).

O encontro de HIV e envelhecimento é multifacetado, devido aos efeitos sinérgicos de questões de saúde física e mental associadas ao HIV e ao envelhecimento, independentes mas

simultâneos. A pessoa idosa com HIV se preocupa mais com o processo de envelhecimento do que com a infecção pelo HIV (QUINN; SANDERS; PETROLL, 2017).

Mudanças metabólicas são mais comumente observadas entre as PVHIV devido ao ambiente inflamatório crônico e a TARV prolongada, fatores que alteram o funcionamento celular. A TARV gera dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina que representam fatores de risco para síndrome metabólica e seus desdobramentos, principalmente doença cardiovascular e diabetes (COSTA et al., 2019; NOUBISSI; KATTE; SOBNGWI, 2018).

As estratégias de tratamento a longo prazo que equilibram os resultados do HIV com a gestão das comorbidades permanecem uma prioridade, de modo especial em pessoas idosas, e devem agregar medidas preventivas à busca ativa dessas doenças através de recursos específicos como vigilância laboratorial e instrumentos de avaliação de risco, como o escore de Framingham para doença cardiovascular. O manejo da população idosa com HIV, acometida por múltiplo e intrincado processo de envelhecimento, efeitos da TARV e potenciais interações medicamentosas e polifarmácia, precisa de uma equipe multidisciplinar capacitada, atenta ao contexto de complexidade desses indivíduos (NEGREDO et al., 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar fatores associados ao envelhecimento biológico precoce em pessoas idosas vivendo com HIV e em uso de TARV.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a idade biológica de pessoas com idade cronológica igual ou superior a 60 anos, com HIV e em uso de TARV;

Verificar a existência de fatores que se associam ao envelhecimento precoce em pessoas idosas vivendo com HIV e em uso de TARV;

Avaliar a prevalência de disglycemia (diabetes tipo 2 e prediabetes) e seus fatores associados em pessoas idosas com HIV;

Estimar o risco de doença cardiovascular em 10 anos pelo escore de Framingham.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E PERÍODO

Estudo de delineamento transversal e analítico com pessoas idosas recrutadas por conveniência, no período de maio/2018 a fevereiro/2020.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estado de Pernambuco conta com 185 municípios e o distrito de Fernando de Noronha, tem 98.146km² de extensão e população estimada em 8.796.448 habitantes. Na região metropolitana do Recife encontra-se 41,9% da população.

O estudo foi desenvolvido na cidade de Recife, capital de Pernambuco, envolvendo pacientes acompanhados em dois dos três principais serviços de referência para portadores de infecção por HIV e AIDS.

O HC – UFPE, vinculado à Rede Ebserh, atende pacientes, principalmente, através do SUS. É certificado como Hospital Amigo da Criança e referenciado em alta complexidade. Seu perfil assistencial está voltado para necessidades de saúde da população, formação, ensino e pesquisa. No serviço de doenças infecciosas e parasitárias (DIP) do HC - UFPE são formados especialistas em infectologia pelo programa de residência médica. A assistência ambulatorial é multidisciplinar.

O HUOC-UPE é uma unidade de assistência terciária ligada ao SUS. Assim como o HC-UFPE, forma especialistas em infectologia através da residência médica e oferece assistência multidisciplinar. O serviço dispõe de 33 leitos de internamento, sete de unidade de terapia intensiva (UTI) adulto e 10 leitos para hospital-dia

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Participaram 59 pessoas idosas com idade de 60 anos ou mais, de ambos os sexos

4.3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com 60 anos de idade ou mais de ambos os sexos, com diagnóstico estabelecido e documentado de infecção por HIV, matriculados em um dos dois serviços de referência (HC-UFPE ou HUOC-UPE).

4.3.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com comprometimento da cognição e/ou comunicação, sífilis não tratada e sequela neurológica.

4.4 COLETA DE DADOS E PROCESSAMENTO

4.4.1 Método de Coleta

As pessoas idosas atendidas nos ambulatórios dos dois serviços de referência para tratamento de infectados por HIV e AIDS (HC-UFPE e HUOC-UPE) foram convidadas a participar da pesquisa e a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). A coleta de dados só foi iniciada após o consentimento do paciente.

Foi aplicado um questionário na forma de entrevista para conhecer o **perfil sociodemográfico**

a) **identificação**: nome, endereço, número do prontuário, sexo, idade cronológica, cor da pele autorreferida, companheiro fixo, escolaridade, rendimento mensal do participante; b) **hábitos de vida**: atividade física (MATSUDO et al., 2001), classificando o participante como sedentário (não) ou ativo (sim), consumo de bebida alcoólica (“What Is A Standard Drink? | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)”, [s.d.]), considerando abstinência (não) ou bebedor (sim), tabagismo (ARIYOTHAÏ et al., 2004) atual (sim ou não) e uso de cannabis atual (sim ou não). **Saúde da pessoa idosa**: a) **comorbidades** (hipertensão arterial, doença arterial coronariana e hepatite C) categorizadas como "sim" se os participantes tivessem um diagnóstico documentado dessas condições ou estivessem tomando medicamentos ou por autorrelato); b) **avaliação geriátrica ampla (AGA)**: incontinências urinária e fecal, déficits visual e auditivo, sono, queda, polifarmácia, categorizadas como “sim” ou “não”. Aplicação de escalas: para a avaliação da **funcionalidade** foi utilizado o Índice de Barthel para as atividades básicas de vida diária (ABVD), composto por dez funções (alimentação, banho, vestuário, higiene pessoal, evacuação, micção, uso do vaso sanitário, passagem cadeira-cama, deambulação, uso de escadas), com pontuação que varia de zero a 100, sendo considerado independente aquele com somatório igual a 100 (MAHONEY; BARTHEL, 1965); para análise da **cognição** lançamos mão do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), com 19 itens distribuídos nos seguintes domínios: orientação (temporal e espacial), memória, atenção e cálculo, praxia e linguagem. Por sofrer influência da escolaridade, pontos de corte diferentes foram propostos para minimizar esse problema: 18 pontos para analfabetos, 21 pontos para indivíduos com 1 a 3 anos de escolaridade, 24 pontos para aqueles com 4 a 7 anos de escolaridade e 26 para participantes com mais de 7 anos de escolaridade (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975); o **estado nutricional** foi analisado através da Mini Avaliação Nutricional (MAN), único instrumento validado no Brasil para população idosa. É dividido em 2 módulos: o primeiro se concentra nas questões de A a F, podendo ser considerado como triagem, sendo 14 a pontuação máxima. Ao final deste primeiro módulo, se o escore for igual ou maior que 12 pontos, não será necessário

prosseguir, pois o participante será considerado nutrido. Se for menor ou igual a 11 pontos passa-se para o segundo módulo que é composto por 12 questões (G a R), sendo 16 a pontuação máxima. Se ≥ 24 pontos- normal; 17 a 23,5 pontos – risco de desnutrição; < 17 pontos: desnutrido(VELLAS et al., 1999). A **adesão à TARV** foi avaliada através da aplicação da escala de Morisky de quatro questões (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

Em **prontuário** foram coletados data de diagnóstico (sorologia positiva para HIV), (SILVA; MONTEIRO, 2016) e resultados de exames complementares (carga viral: atual e a maior carga; contagem de linfócitos T CD4+:atual e nadir; dosagens bioquímicas e hematológicas mais recentes, em relação à entrevista), detalhes acerca da TARV (data de início, número e tipos de esquemas usados), uso de estatina e doenças relacionadas ao HIV/AIDS (toxoplasmose, sífilis, tuberculose).

Procedeu-se a **estimativa da IB** através da aplicação de algoritmo de inteligência artificial (MAMOSHINA et al., 2018) que inclui 19 exames laboratoriais (albumina, glicose, uréia, colesterol total, proteína total, sódio, creatinina, hemoglobina, bilirrubina total, triglicerídeos, HDL, LDL, cálcio, potássio, hematócrito, CHCM, VCM, plaquetas e eritrócitos), peso, altura e informações sobre tabagismo. A IB é o resultado obtido da seguinte operação matemática de subtração: IC menos idade prevista pela inteligência artificial. Se o resultado for negativo (idade cronológica menor que a prevista), há envelhecimento biológico precoce; opostamente, se o resultado for positivo (idade cronológica maior que a prevista), não há envelhecimento biológico precoce.

O **risco cardiovascular** em 10 anos foi estimado utilizando a calculadora online de risco de Framingham com base na idade, sexo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, tabagismo, diabetes mellitus e pressão arterial. Indivíduos com baixo risco têm 10% ou menos de risco de doença cardiovascular (DCV) em 10 anos, com risco intermediário de 10-20% e com alto risco de 20% ou mais (LOTUFO, 2008).

Os distúrbios da homeostase da **glicose** foram definidos pelos critérios da ADA 2020 (ASSOCIATION, 2020) como Pré-diabetes (nível de glicose plasmática em jejum de 100-125 mg / dl) e Diabetes tipo 2 (nível de glicose plasmática em jejum de pelo menos 126 mg / dl)(HERNANDEZ-ROMIEU et al., 2017)

4.4.2 Instrumentos de Coleta de Dados

Foram utilizados questionários de coleta para os seguintes dados (Apêndice B):

1. Questionário para entrevista – dados de perfil sociodemográfico do participante, hábitos de vida, comorbidades, avaliação geriátrica ampla com aplicação de escalas (avaliação da funcionalidade, cognição e nutricional), informações relacionadas à infecção pelo HIV e tratamento antirretroviral.

2. Instrumento para pesquisa em prontuário – data de diagnóstico de infecção pelo HIV, uso de estatina, exames complementares (carga viral: atual e a maior carga; contagem de linfócitos T CD4+: atual e nadir; dosagens bioquímicas e hematológicas mais recentes, em relação à entrevista), histórico da terapia antirretroviral, doenças relacionadas ao HIV/AIDS.

3. Instrumento para pesquisa da idade biológica – 19 exames laboratoriais (albumina, glicose, uréia, colesterol total, proteína total, sódio, creatinina, hemoglobina, bilirrubina total, triglicerídeos, HDL, LDL, cálcio, potássio, hematócrito, CHCM, VCM, plaquetas e eritrócitos), peso, altura e informações sobre tabagismo.

4.5 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.5.1 Variáveis Independentes e mistas

Quadro 2 – Categorização das variáveis independentes e mistas

Nome da variável	Definição	Categorização
Idade biológica* *Poderá se comportar como variável dependente ou independente, de acordo com a manipulação estatística	Estimada por algoritmo de inteligência artificial	Variável quantitativa discreta
Disglicemia * * Poderá se comportar como variável dependente ou independente, de acordo com a manipulação estatística	Pré-diabetes (glicemia de jejum >99 e <126mg/dl) e diabetes tipo 2 (glicemia de jejum ≥ 126mg/dl)	Variável quantitativa contínua
Perfil Sociodemográfico		
Sexo	Feminino Masculino	Variável qualitativa nominal
Idade	≥ 60 anos	Variável quantitativa discreta
Cor da pele autorreferida	Branca Preta Amarela Parda Indígena	Variável qualitativa nominal
Companheiro	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Escolaridade	Analfabeto 1 a 4 anos 5 a 8 anos > 8 anos	Variável quantitativa discreta
Renda	< 1 Salário mínimo 1 a 3 Salários mínimos	Variável qualitativa ordinal

	>3 salários mínimos	
Hábitos de vida		
Tabagismo	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Consumidor de bebida alcoólica	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Atividade física	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Uso de drogas ilícitas	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Saúde da Pessoa Idosa		
Comorbidades	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Dimensão Clínica (8 itens)	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Escalas (4) normeis	Sim Não	Variável qualitativa nominal
Risco de doença cardiovascular		
Escore de Framingham	Baixo risco Risco intermediário Alto risco	Variável qualitativa ordinal
Relacionadas à infecção pelo HIV		
Tempo do diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV	≤ 5 anos > 5 e < 10 anos ≥ 10 anos	Variável quantitativa discreta
Esquema de TARV atual	ITRN + ITRNN ITRN + IP Outros	Variável qualitativa nominal
Carga viral atual	< 50 cópias/ml 50-1.000 cópias/ml 1.000-100.000 cópias/ml	Variável quantitativa discreta
Maior carga viral	< 50 cópias/ml 50-1.000 cópias/ml 1.000-100.000 cópias/ml ≥ 100.000 cópias/ml	Variável quantitativa discreta
CD4 atual	< 200 200-350 >350	Variável quantitativa discreta
CD4 nadir	< 200 200-350 >350	Variável quantitativa discreta
Doenças relacionadas à AIDS	Sim Não	Variável qualitativa nominal

Fonte: a autora

4.5.2 Variável dependente

Quadro 3: Categorização da variável dependente

Nome da variável	Definição	Categorização
Biológicas		
Dados metabólicos	Hematimetria e bioquímica	Variável quantitativa contínua

Fonte: a autora

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise da idade biológica que se comporta ora como variável dependente e ora como independente, foi construído um banco no programa EPI INFO, versão 3.5.4, o qual foi exportado para o software SPSS, versão 21, onde foi realizada a análise. Para verificar quais os fatores que influenciam significativamente na classificação da idade foi aplicado o teste Qui-quadrado para independência. Nos casos em que as suposições do teste Qui-quadrado não foram satisfeitas aplicou-se o teste Exato de Fisher. Ainda foi aplicado o teste Qui-quadrado para homogeneidade na avaliação na comparação da distribuição dos fatores de caracterização das doenças, caracterização clínica e a distribuição das escalas geriátricas entre os pacientes com $IB > IC$ e $IB \leq IC$.

Na análise da carga viral e do CD4 foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e, uma vez indicada a não normalidade, foram calculadas as estatísticas: mediana e amplitude interquartil. A comparação da carga viral e do CD4 entre os grupos de classificação da idade biológica foi feita pelo teste de Mann-Whitney. Todas as conclusões consideraram o nível de significância de 5%.

Para a análise da disglucemia que se comporta ora como variável dependente, ora como independente também foi construído um banco em planilha eletrônica e exportado para um programa de validação de banco de dados. Para caracterizar os pacientes acerca do perfil: pessoal, socioeconômico, hábitos de vida, condição metabólica, uso de TARV, tempo de doença e inventário de doenças, foram construídas as distribuições de frequência. Para avaliar quais destes fatores estavam associados à classificação do nível da glicemia, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Qui-quadrado para independência. Nos casos em que as suposições do teste Qui-quadrado não foram satisfeitas, foi aplicado o teste Exato de Fisher. Na avaliação da influência da classificação da glicemia na dimensão clínica, indicadores de saúde, carga viral e uso de medicamentos, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Qui-quadrado para homogeneidade. Para as medidas laboratoriais foi avaliada a normalidade e, nos casos onde não foi indicada a normalidade foi feita a comparação da distribuição da medida entre os grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, para comparação entre os três grupos de classificação da glicemia. Na comparação das medidas entre os grupos de classificação da glicemia, dois a dois, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Todas as conclusões consideraram o nível de significância de 5%.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE (CEP/CCS/ UFPE) e, com a apresentação das autorizações dos hospitais incluídos no projeto (HC-UFPE e HUOC-UPE), foi aprovado conforme PARECER CONSUBSTANCIADO CEP 3307293 (Anexo A).

A abordagem inicial dos participantes, para esclarecimento e obtenção da concordância e assinatura do Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi realizado pela pesquisadora, que também obteve respostas às perguntas contidas no questionário pré-codificado (Apêndice C).

Os dados utilizados neste estudo foram anonimizados antes de sua utilização.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1 – FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM IDOSOS COM HIV

Introdução

Pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em uso da TARV, apresentam menos complicações relacionadas à AIDS, entretanto têm risco elevado de desenvolver patologias associadas ao envelhecimento, comprometimento cognitivo e funcional e maior mortalidade (Horvath & Levine, 2015). Tais evidências sugerem que vias do processo de envelhecimento podem ser alteradas em função do vírus e/ou seu tratamento, corroborando com o entendimento de como essa relação pode ajudar a modificar o desenrolar da senescência/senilidade em idosos infectados pelo HIV (Rajasuriar, Palmer, Abdel-Mohsen & Kamaruzzaman, 2019).

Para afirmar que a infecção pelo HIV está associada ao envelhecimento acentuado/acelerado, é indispensável entender o que significa envelhecimento normal e encontrar uma maneira de mensurá-lo. Uma forma factível de estimar o envelhecimento é através da IB, que é entendida como diferença entre a IC e a idade prevista pela inteligência artificial (IA) e que pode chegar a mais de 15 anos em PVHIV (Gross *et al.*, 2016).

A compreensão da biologia e dos mecanismos do envelhecimento em PVHIV necessita de enfoques multidisciplinares devido a sua complexidade, uma vez que a concomitância de HIV e envelhecimento é considerada “medicina da complexidade” por se tratar de dois processos se desenrolando em um mesmo ser vivo e compartilhando vias semelhantes: envelhecimento (inflamm-aging) e infecção de alto impacto pelo HIV (inflamm-AIDS) (Nasi *et al.*, 2014).

Obstáculo na pesquisa sobre envelhecimento humano é a ausência de biomarcadores robustos. A maioria dos biomarcadores existentes (comprimento de telômero, metilação do DNA, dentre outros) não são representativos da saúde como um todo ou de sistemas individuais e não são facilmente medidos por intervenções conhecidas (Putin *et al.*, 2016). Dessa perspectiva, a IA tem contribuído para a pesquisa sobre envelhecimento, utilizando abordagens computacionais adaptadas como machine learning (ML) e, mais recentemente, técnicas de deep learning (DL) para estimativa de idade biológica em seres humanos (Zhavoronkov *et al.*, 2019).

Ferramenta online baseada em IA, a Aging.AI 3.0 (Mamoshina *et al.*, 2017), utiliza dados rotineiros da prática clínica e fornece uma idade prevista, utilizada neste estudo para o cálculo da idade biológica em IVHIV. O avanço em pesquisas neste sentido se prestará a oferecer subsídios para o desenvolvimento de novos compostos que melhorarão o prognóstico, selecionarão o tratamento mais adequado e permitirão identificação de alvos geroprotetores (Zhavoronkov *et al.*, 2019).

Método

Estudo de delineamento transversal e analítico que estimou a IB de IVHIV comparando-a com a IC e pesquisou fatores associados com o envelhecimento acentuado/acelerado. Participaram 59 idosos com idade de 60 anos e mais, de ambos os sexos, atendidos em ambulatório de doenças infectocontagiosas de dois hospitais públicos universitários de Recife/PE, no período de maio/2018 a fevereiro/2020. Os idosos foram selecionados a partir de amostragem de conveniência, de acordo com a demanda atendida, considerando a dificuldade de seleção aleatória.

A amostra populacional foi constituída pelos seguintes critérios de inclusão: idade igual ou superior a 60 anos; em atendimento em ambulatório especializados dos hospitais terciários selecionados. Como critérios de exclusão: comprometimento da cognição e/ou comunicação, sífilis não tratada e sequela neurológica.

Foi aplicado um questionário na forma de entrevista para conhecer o perfil sociodemográfico (**pessoal**: sexo, idade cronológica, cor da pele autorreferida, companheiro fixo, escolaridade, rendimento mensal do participante e familiar; **hábitos de vida**: atividade física (utilizamos o IPAQ-8 (Matsudo *et al.*, 2001) classificando o indivíduo como sedentário, insuficiente ativo, ativo e muito ativo. Consideramos as duas primeiras opções como “não” e as duas últimas como “sim”), consumo de bebida alcoólica (abstêmio, bebedor leve/pesado/dependente (NIAA/1995) e para fins de análise estatística, abstêmio passou a ser “não” e as demais opções “sim”), tabagismo (ex-tabagista, fumante atual e nunca fumou (Ariyothai *et al.*, 2004) e para a análise consideramos ex-tabagista e fumante atual como “sim” e nunca fumou como “não”) e uso de cannabis (nunca usou e usou alguma vez na vida/há mais de um ano/ no último ano. Para análise estatística, designamos nunca usou como “não” e as demais opções como “sim”) e de saúde dos idosos (**comorbidades**: diabetes tipo 2 (DT2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença renal crônica (DRC), doença hepática crônica (DHC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); **dimensão geriátrica**: incontinências

urinária e fecal, déficits visual e auditivo, sono, queda, polifarmácia). Para a avaliação da cognição, funcionalidade e estado nutricional foram utilizados instrumentos amplamente conhecidos: Índice de Barthel para as atividades básicas de vida diária (ABVD), composta por dez funções (alimentação, banho, vestuário, higiene pessoal, evacuação, micção, uso do vaso sanitário, passagem cadeira-cama, deambulação, uso de escadas), com pontuação que varia de zero a 100, sendo considerado independente aquele com somatório igual a 100 (Mahoney & Barthel, 1965; Minosso, Amendola, Alvarenga & Oliveira, 2010). Para rastreio cognitivo foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), que possui 19 itens distribuídos nos seguintes domínios: orientação (temporal e espacial), memória, atenção e cálculo, praxia e linguagem. Por sofrer influência da escolaridade, pontos de corte diferentes foram propostos para minimizar esse problema: 18/19, para analfabetos e 23/24 para indivíduos com mais de 1 ano de escolaridade (Folstein, Folstein & McHugh 1975). Para avaliação nutricional empregamos a Mini Avaliação Nutricional (MAN), único instrumento validado no Brasil para população idosa. É dividido em 2 módulos: o primeiro se concentra nas questões de A a F, podendo ser considerado como triagem, sendo 14 a pontuação máxima. Ao final deste primeiro módulo, se o escore for igual ou maior que 12 pontos, não será necessário prosseguir, pois o participante será considerado nutrido. Se for menor ou igual a 11 pontos passa-se para o segundo módulo que é composto por 12 questões (G a R), sendo 16 a pontuação máxima. Se \geq 24 pontos- normal; 17 a 23,5 pontos – risco de desnutrição; $<$ 17 pontos: desnutrido (Machado, 2014).

Em prontuário foram coletados dados de exames complementares (carga viral: atual e a maior carga; contagem de linfócitos T CD4+: atual e nadir; dosagens bioquímicas e hematológicas mais recentes, em relação à entrevista) e detalhes acerca da TARV (data de início, número e tipos de esquemas usados). A IB se comportou como variável intermediária, uma vez que é dependente em relação às variáveis sociodemográficas, hábitos de vida e TARV; e como independente frente às comorbidades, dimensão clínica geriátrica, escalas geriátricas e exames laboratoriais virológicos (carga viral) e imunológicos (contagem de linfócitos CD4).

Todos os dados foram registrados em formulário elaborado pela pesquisadora e digitados no EpiInfo, com validação por dupla entrada.

A seguir procedeu-se a estimativa da IB através da aplicação de algoritmo de inteligência artificial (Mamoshina, 2018) que inclui 19 exames laboratoriais (albumina, glicose, uréia, colesterol total, proteína total, sódio, creatinina, hemoglobina, bilirrubina total, triglicerídeos, HDL, LDL, cálcio, potássio, hematócrito, CHCM, VCM, plaquetas e eritrócitos), peso, altura e informações sobre tabagismo. A IB é o resultado obtido da seguinte operação

matemática de subtração: IC menos idade prevista pela inteligência artificial. Se o resultado for negativo (idade cronológica menor que a prevista), há envelhecimento biológico precoce; opostamente, se o resultado for positivo (idade cronológica maior que a prevista), não há envelhecimento biológico precoce.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob o CAAE: 8140161.5.0000.5208.

Resultados

Participaram do estudo 59 idosos, sendo 39 (66,1%) homens. Quarenta (67,8%) possuíam idades entre 60 e 65 anos, 13 (22%) entre 66 e 70 anos e 6 (10,2%) deles, mais de 70 anos. Verificou-se que 40 (67,8%) pacientes apresentaram $IB > IC$ e os 19 (32,2%) restantes possuíam $IB \leq IC$. Autodeclararam-se brancos 40% da amostra e 76% eram abstêmios. Apresentaram baixo nível socioeconômico 73% dos participantes e 10% eram analfabetos, enquanto 34% apresentaram baixa escolaridade com até 4 anos de estudo. Todos apresentaram plena capacidade para atividades básicas de vida diária (ABVD) e a avaliação da cognição por meio do MEEM mostrou que 92% não apresentavam declínio cognitivo. A avaliação de risco nutricional por meio da miniavaliação do estado nutricional evidenciou nutrição normal em 81% dos idosos.

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficos com $IB > IC$ comparadas às daqueles com $IB \leq IC$. A idade cronológica ($p=0,013$) e o uso de cannabis ($p=0,045$) apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos. Ou seja, o envelhecimento biológico foi mais prevalente no grupo com menor idade cronológica, particularmente no grupo entre 60-65 anos, enquanto o uso de cannabis foi mais prevalente no grupo com idade biológica maior que a cronológica. O tabagismo aproximou-se da significância ($p=0,060$), com tendência a maior ocorrência no grupo com maior idade biológica do que cronológica. Características como sexo, cor da pele, ter companheiro fixo, escolaridade, rendimento mensal e familiar, atividade física e consumo de bebida alcoólica não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 1 Características dos participantes do estudo e idade biológica

Características	Classificação da Idade Biológica (variável dependente)		p-valor
	$IB > IC$	$IB \leq IC$	
Sexo de nascimento			
Masculino	27(69,2%)	12(30,8%)	0,742 ¹

Idade cronológica (anos)			
60 – 65	31(77,5%)	9(22,5%)	0,013 ²
66 – 70	8(61,5%)	5(38,5%)	
> 70	1(16,7%)	5(83,3%)	
Cor da pele autorreferida			
Branca	17(73,9%)	6(26,1%)	0,570 ¹
Preta	8(57,1%)	6(42,9%)	
Parda	15(68,2%)	7(31,8%)	
Companheiro (a) fixo			
Sim	14(73,7%)	5(26,3%)	0,505 ¹
Não	26(65,0%)	14(35,0%)	
Escolaridade (anos)			
Analfabeto	4(66,7%)	2(33,3%)	0,691 ²
1 – 4	12(60,0%)	8(40,0%)	
5 – 8	10(66,7%)	5(33,3%)	
> 8	14(77,8%)	4(22,2%)	
Rendimento mensal do participante			
≤ 1 SM	27(62,8%)	16(37,2%)	0,186 ²
Rendimento familiar			
≤ 1 SM	14(73,7%)	5(26,3%)	1,000 ²
Atividade física			
Não	26(63,4%)	15(36,6%)	0,297 ²
Sim	14(36,6%)	4(63,4%)	
Consumo bebida alcoólica			
Não	29(64,4%)	16(35,6%)	0,713 ²
Sim	11(35,6%)	3(64,4%)	
Tabagismo			
Não	11(52,4%)	10(47,6%)	0,060 ¹
Sim	29(76,3%)	9(23,7%)	
Uso de Cannabis			
Não	32(62,7%)	19(37,3%)	0,045 ²
Sim	8(100,0%)	0(0,0%)	

IB = Idade Biológica; IC = Idade Cronológica; ¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência

²p-valor do teste Exato de Fisher

O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV foi ≤ 5 anos em 15 (25,4%) participantes, até 10 anos em 21 (35,6%) deles e entre os 23 (39%) restantes, o diagnóstico ocorrera há mais de 10 anos. Na tabela 2 são apresentadas as características de diagnóstico do HIV e tratamento antirretroviral. Não foram encontradas diferenças no tempo de diagnóstico, número de esquemas e tipo de TARV atual entre os grupos com IB > IC e com IB ≤ IC.

Tabela 2 Tempo de diagnóstico da infecção, características dos antirretrovirais e adesão ao tratamento dos participantes do estudo e idade biológica

Características	Classificação da Idade Biológica (variável dependente)		p-valor
	IB > IC	IB ≤ IC	
Tempo de diagnóstico (anos)			
≤ 5	9(60,0%)	6(40,0%)	0,558 ²
6 a 10	16(76,2%)	5(23,8%)	
>10	15(65,2%)	8(34,8%)	

Número de esquemas TARV usado			
1	11(61,1%)	7(38,9%)	
2	11(73,3%)	4(26,7%)	0,739 ¹
≥3	18(68,2%)	8(31,8%)	
Esquema TARV atual			
ITRN + ITRNN	11(52,4%)	10(47,6%)	
ITRN + IP	16(76,2%)	5(23,8%)	0,170 ¹
Outros	13(76,5%)	4(23,5%)	
Adesão à TARV			
Sim	23(62,2%)	14(37,8%)	0,230 ¹
Não	17(77,3%)	5(22,7%)	

IB = Idade Biológica; IC = Idade Cronológica; ¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência

²p-valor do teste Exato de Fisher

Na tabela 3 estão caracterizadas as comorbidades, síndromes e escalas geriátricas e comparada a sua distribuição entre os grupos de IB > IC e grupo de IB ≤ IC. Observou-se diferença apenas quanto à presença de diabetes (p=0,042) que ocorreu em 7 (36,8%) dos pacientes com IB ≤ IC e em 5 (12,5%) dos pacientes com IB > IC.

Tabela 3 Doenças crônicas, dimensão clínica geriátrica, escalas de funcionalidade, cognição e nutrição e idade biológica

Características	Classificação da Idade Biológica (variável independente)		p-valor
	IB > IC	IB ≤ IC	
Doenças crônicas			
Diabetes			
Sim	5(12,5%)	7(36,8%)	0,042 ²
Não	35(87,5%)	12(63,2%)	
Hipertensão Arterial			
Sim	17(42,5%)	7(36,8%)	0,679 ¹
Não	23(57,5%)	12(63,2%)	
Doença Renal Crônica			
Sim	2(5,0%)	1(5,3%)	1,000 ²
Não	38(95,0%)	18(94,7%)	
Doença Hepática Crônica			
Sim	1(2,5%)	2(10,5%)	0,240 ²
Não	39(97,5%)	17(89,5%)	
Doença Pulmonar obstrutiva Crônica			
Sim	3(7,5%)	0(0,0%)	0,544 ²
Não	37(92,5%)	19(100,0%)	
Síndromes Geriátricas			
Incontinência urinária			
Sim	7(17,5%)	0(0,0%)	0,085 ²
Não	33(82,5%)	19(100,0%)	
Incontinência fecal			
Sim	1(2,5%)	0(0,0%)	1,000 ²
Não	39(97,1%)	19(100,0%)	
Visão normal			
Sim	9(22,5%)	4(21,1%)	
Não	5(12,5%)	3(15,7%)	1,000 ²
Usa lentes corretivas	26(65,0%)	12(63,2%)	

Audição normal			
Sim	36(90,0%)	18(94,7%)	1,000 ²
Não	4(10,0%)	1(5,3%)	
Sono normal			
Sim	26(65,0%)	14(73,7%)	0,505 ¹
Não	14(35,0%)	5(26,3%)	
Queda			
Sim	6(15,0%)	6(31,6%)	0,174 ²
Não	34(85,0%)	13(68,4%)	
Número de medicações em uso			
Nenhuma	16(40,0%)	4(21,1%)	
1 a 3	21(52,5%)	12(63,2%)	0,275 ²
≥ 4	3(7,5%)	3(15,7%)	
Escalas Geriátricas			
Atividades básicas da vida diária(Barthel)			
Independente	40(100,0%)	19(100,0%)	-
Miniexame do estado mental normal			
Sim	37(92,5%)	17(89,5%)	0,653 ²
Não	3(7,5%)	2(10,5%)	
Miniavaliação do estado nutricional normal			
Sim	38(95,0%)	16(84,2%)	0,316 ²
Não	2(5,0%)	3(15,8%)	

IB = Idade Biológica; IC = Idade Cronológica; ¹p-valor do teste Qui-quadrado para homogeneidade; ²p-valor do teste Exato de Fisher

Apresentaram carga viral indetectável 54 (91,5%) participantes e 43 (72,9%) possuíam contagem de linfócitos CD4+ atual > 350. Na tabela 4, os pacientes foram divididos em três grupos: o grupo com IB ≤ IC (n=19); e os pacientes biologicamente mais velhos (IB>IC), que foram divididos em 2 subgrupos: o primeiro com IB>IC em até 4 anos (n=16) e o segundo com IB >IC em 5 anos ou mais (n=24). As análises foram realizadas de duas formas distintas, inicialmente realizou-se comparação conjunta entre os três grupos. Nessa análise observou-se diferença na contagem de linfócitos CD4+ atual (p=0,004) e nadir de linfócitos CD4+ (p=0,002), mas não houve diferença nos quesitos carga viral atual (p=0,327) ou maior carga viral (p=0,748) entre os grupos. Num segundo momento foram comparados os mesmos grupos, agora dois a dois. Os níveis de carga viral atual ou carga viral mais elevada continuaram similares na comparação entre os grupos. Entretanto, a verificação das medidas de linfócitos CD4+ atual mostrou diferença quando comparados os grupos: IB > IC (até 4 anos) *versus* IB > IC (5 ou mais anos) (p-valor = 0,013) e IB > IC (5 ou mais anos) *versus* IB ≤ IC (p-valor = 0,017), indicando que os pacientes com níveis de linfócitos CD4+ atual mais baixos apresentam com mais frequência IB > IC (5 ou mais anos). Os achados foram similares quando avaliado o nadir de linfócitos CD4+, mostrando que o menor nadir de linfócitos CD4+ ocorreu no grupo com IB > IC (5 anos ou mais) comparado aos outros dois grupos.

Tabela 4. Carga viral e contagem de linfócitos CD4 dos participantes do estudo e idade biológica

Fator avaliado	Classificação da idade Biológica (variável independente)	Comparações múltiplas
----------------	--	-----------------------

	IB > IC (≥4 anos)	IB > IC (≥5 anos)	IB ≤ IC	p-valor¹	IB > IC (até 4 anos) X IB > IC (5 ou mais anos)	IB > IC (até 4 anos) X IB ≤ IC	IB > IC (5 ou mais anos) X IB ≤ IC
Carga viral atual							
< 50 cópias/ml	18(95,0%)	12(83,3%)	24(100,0%)				
50-1.000 cópias/ml	1(5,0%)	1(4,2%)	0(0,0%)	0,327 ¹	0,303 ¹	1,000 ¹	0,371 ¹
1.000-100.000 cópias/ml	0(0,0%)	3(12,5%)	0(0,0%)				
Maior carga viral							
< 50 cópias/ml	1(5,0%)	1(4,1%)	2(13,3%)				
50-1.000 cópias/ml	6(30,0%)	6(25,0%)	2(13,3%)	0,748 ¹	0,746 ¹	0,522 ¹	0,705 ¹
1.000-100.000 cópias/ml	8(40,0%)	7(29,2%)	5(33,3%)				
≥ 100.000 cópias/ml	5(25,0%)	10(41,7%)	6(40,1%)				
CD4 Atual							
< 200	0(0,0%)	3(12,5%)	2(13,3%)				
200-350	2(10,0%)	9(37,5%)	0(0,0%)	0,004 ¹	0,013 ¹	0,153 ¹	0,017 ¹
>350	18(90,0%)	12(50,0%)	13(86,7%)				
CD4 NADIR							
< 200	0(0,0%)	4(16,7%)	2(13,3%)				
200-350	2(10,0%)	9(37,5%)	0(0,0%)	0,002 ¹	0,006 ¹	0,153 ¹	0,011 ¹
>350	18(90,0%)	11(45,8%)	13(86,7%)				

¹p-valor do teste de Kruskal-Wallis. (-) não foi possível calcular a amplitude interquartil.

Discussão

Foram comparadas as características sociodemográficas, multidimensionalidade do envelhecimento, impacto do HIV e seu tratamento na saúde de IVHIV, classificados de acordo com a idade biológica. Encontramos maior parcela de IVHIV com IB maior que a IC, apesar da doença bem controlada. O uso de cannabis esteve presente naqueles com maior envelhecimento biológico e, dentre as doenças crônicas não transmissíveis, destacou-se DT2 com maior frequência no grupo com menor IB. Quanto a fatores ligados diretamente a infecção pelo HIV, as contagens de CD4+ atual e nadir se mostraram associadas ao envelhecimento biológico.

Observamos que idosos com menor IC apresentaram um maior envelhecimento biológico. Essa evidência apoia a teoria de que o avanço da idade biológica ocorre no início da doença pelo HIV, devido a infecção aguda ou reação ao tratamento medicamentoso, e depois persiste de forma mais lentificada. Portanto, os com menor idade cronológica apresentaram maior idade biológica e, inversamente, os com maior idade de nascimento tiveram menor distância entre as “duas idades” (Gianesin *et al.*, 2016; Guaraldi *et al.*, 2011). Ainda no perfil sociodemográfico, o uso de cannabis foi identificado apenas no grupo com maior

envelhecimento biológico. Ainda são escassos os estudos sobre o impacto do uso de cannabis em PVHIV (Kallianpur *et al.*, 2020), mas estudo realizado em 2018 relatou seu efeito adverso sobre a progressão da doença por meio de mecanismos como baixa adesão à TARV, maior incidência de depressão e danos fisiológicos como imunossupressão e disfunção neurocognitiva, com maior propensão para infecção respiratória (Kallianpur *et al.*, 2020), favorecendo a precocidade do envelhecimento biológico.

A prevalência de DT2 neste estudo foi de 12,5% e 36,8% nos grupos com maior e menor IB, respectivamente. Pesquisas relatam aumento de incidência e prevalência de diabetes entre os indivíduos infectados com o HIV. Uma coorte avaliada em dois momentos separados por 10 anos, identificou que a maior duração de infecção pelo HIV e de exposição a TARV, eram determinantes de disglucemia (Duncan, Goff & Peters, 2018). Em nossa pesquisa, o grupo com menor envelhecimento biológico e maior frequência de DT2, contou com participantes com maior tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV e de exposição à TARV. Há fatores de risco específicos associados ao HIV que prejudicam a homeostase da glicose, tais como a duração da infecção, grau de imunossupressão e exposição à TARV, porém os fatores de risco convencionais e modificáveis (história familiar positiva para DT2, obesidade, inatividade física, dentre outros) estão mais frequentes neste grupo (Pathai *et al.*, 2013).

O HIV promove disglucemia através da autoimunidade, gerando anticorpos anti-DAG (descarboxilase do ácido glutâmico). A imunossupressão, evidenciada pelo menor CD4+ atual e nadir, se relaciona com DT2, enquanto a TARV, com destaque aos inibidores da protease (IP), aumenta a resistência à insulina, reduz a secreção de insulina, causa dislipidemia e lipodistrofia. As TARVs atuais causam menor toxicidade metabólica e seu início precoce leva a melhor controle imunoviológico com conseqüente menor incidência de DT2. A contribuição relativa de cada mecanismo não é conhecida (Noubissi, Katte & Sobngwi, 2018). Merece registro o achado de diabetes autoimune por ocasião da restauração imunológica, teorizando-se que a recuperação da função imunológica predispõe à doença autoimune, semelhante ao diabetes tipo 1 (Kalra, Kalra, Agrawal & Unnikrishnan, 2011).

A contagem de células CD4+ atual e nadir apresentaram menores valores no grupo com maior envelhecimento biológico. O HIV crônico pode afetar a taxa de envelhecimento nos níveis de células, tecidos ou sistemas corporais dentro do mesmo organismo (De Francesco *et al.*, 2019). Na África em PVHIV recebendo TARV e com carga viral suprimida, o envelhecimento biológico estimado por biomarcadores foi maior naqueles com CD4 atual baixo, evidenciado através de menor comprimento de telômero (Pathai *et al.*, 2013).

Peças capitais na fisiopatologia da morbimortalidade no HIV são a ativação de vias de coagulação (d-dímero) e inflamação (interleucina 6), com comportamento similar a imunossenescência e envelhecimento inflamado. Este processo leva a um curso mais rápido da doença e perda progressiva da capacidade imunológica como um todo. Uma vez no interior da célula hospedeira, o HIV ativa os sistemas imunológicos inato e adaptativo, porém a resposta não elimina o vírus e a latência viral promove ativação imunológica sustentada e imunodeficiência progressiva pela elevada rotatividade celular, apoptose e morte por ativação de células imunes (Franceschi, Garagnani, Parini, Giuliani & Santoro, 2018).

A inflamação crônica tem início com a perda de linfócitos T CD4+ intestinais, na fase aguda da doença infecciosa. Estes linfócitos que expressam molécula CCR5 se esgotam rapidamente pelo vírus ou apoptose, favorecendo translocação de produtos microbianos para circulação sistêmica. A translocação cria resposta com produção de citocinas pró-inflamatórias (Pathai, Bajillan, Landay & High 2014). Imunossenescência e infecção pelo HIV compartilham algumas características, como redução do repertório de células T, involução tímica, exaustão de células T virgens e, por fim, um estado inflamatório crônico, denominado “inflammaging” e “inflammAIDS”, respectivamente (Nasi *et al.*, 2014).

A TARV reduziu a morbimortalidade em portadores de HIV com consequente melhora da qualidade de vida, mas ainda não consegue normalizar a ativação imunológica sistêmica. A resposta à TARV é monitorada na prática com a contagem de células T CD4+ e carga viral, porém o infammAIDS, isto é, a expressão de marcadores de ativação na superfície das células T prevê com mais exatidão a evolução para AIDS e morte. Em portadores de HIV, a ativação imunológica sistêmica e a função de células T CD4 estão indissociavelmente ligadas à imunossenescência, em um ciclo autoperpetuante (Nasi *et al.*, 2014).

Células senescentes têm sua capacidade multiplicativa diminuída, a qual pode ser evidenciada pelo encurtamento de telômero, menor capacidade proliferativa frente à estímulos e ativação de vias proinflamatórias secretas. Estas características são observadas também em pessoas infectadas pelo HIV. Citocinas proinflamatórias aumentadas na infecção pelo HIV, incluindo fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β , e IL-6, são conhecidas por desempenharem um papel no envelhecimento. São observados tanto na infecção pelo HIV quanto no envelhecimento o aumento da secreção de interferon (IFN)- α e a redução da produção de IL-2 (Sokoya, Steel, Nieuwoudt & Rossouw, 2017).

Existem limitações deste estudo a serem observadas. O desenho transversal pode avaliar associações, mas impede a inferência causal. O tamanho amostral pequeno, geograficamente limitado e composto principalmente por homens, geraram resultados que não podem ser generalizados para todos os IVHIV. Como pontos fortes, citamos o fato de os participantes serem recrutados em ambulatórios especializados em HIV, havendo o seu compromisso com o tratamento, o que provavelmente não distorceu a amostra; também a utilização de estimativa de idade biológica, mais fidedigna que a cronológica, que contou com um facilitador: o uso de biomarcadores utilizados rotineiramente na prática clínica.

Em conclusão, nossos resultados sugerem que IVHIV, experimentaram envelhecimento biológico precoce, conforme estimado por um conjunto de biomarcadores de sangue periférico. Os que relataram o uso de cannabis e com menor contagem de células CD4 atual e nadir eram mais velhos biologicamente, ao passo que diabetes teve expressão naqueles com menor idade biológica, porém com maior idade calendário.

6.2 ARTIGO 2 – PESSOA IDOSA COM HIV E TARAPIA ANTIRRETROVIRAL: PREVALÊNCIA DE DISGLICEMIA E FATORES DE RISCO

Introdução

O controle da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) permitiu aumento da expectativa de vida e progressivamente incorporou doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), sobretudo disglícemias (pré-diabetes (PD) e diabetes tipo 2 (DT2)) e suas complicações (GUARALDI et al., 2011; KALRA et al., 2011).

A disglícemia representa grande preocupação mundial, sobretudo quando acomete pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV), para as quais existem riscos específicos como a duração da infecção, o grau de imunossupressão, exposição cumulativa à terapia antirretroviral (TARV) e coinfeção por hepatite C (HULGAN, 2018; MONROE; GLESBY; BROWN, 2015). Por outro lado, os fatores de risco convencionais têm aumentado sua participação no processo de tolerância à glicose prejudicada neste grupo tais como senescência, obesidade, sedentarismo e histórico familiar (SAMAD et al., 2017).

Existem associações entre Infecção pelo HIV e DT2, particularmente com o uso da TARV, com variação ao longo do tempo, espelhando uma repercussão desigual entre as muitas drogas antirretrovirais que surgiram. Assim, a escolha criteriosa de regimes de TARV naqueles indivíduos com risco mais acentuado de desenvolver DT2 e a seleção e monitoramento das medicações antidiabéticas na pessoa idosa com HIV com alvo nas interações medicamentosas e possíveis comorbidades são desafios que deverão fazer parte da prática daqueles que lidam com PVHIV (NOUBISSI; KATTE; SOBNGWI, 2018).

As DCNT são mais prevalentes em pessoas idosas e a infecção pelo HIV está crescendo nesta população resultante de novos casos e maior sobrevida ofertada pela TARV (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013b). O processo de senescência na pessoa idosa compartilha vias no processo de envelhecimento promovido pelo HIV (DALZINI et al., 2020). Esta realidade enfrenta o preconceito, estereótipo e principalmente invisibilidade entre profissionais de saúde e sociedade. A complexidade desta pesquisa é trabalhar dois problemas de saúde pública em pessoas com idade igual a 60 anos ou mais, consideradas idosas em países em desenvolvimento.

Diante disso o diagnóstico e manejo de disglícemias requerem entendimento e abordagem minuciosos, porém a real prevalência dessa desordem em pessoas idosas é incerta (DA CUNHA et al., 2020). Ferramentas diagnósticas mais sensíveis são essenciais para a prevenção de complicações do DT2, pois se trata de pessoas submetidas a condições promotoras de

envelhecimento por muitos mecanismos, acentuando sua vulnerabilidade e dificultando o envelhecimento bem sucedido (COELHO et al., 2018).

Material e métodos

Estudo de delineamento transversal e analítico que avaliou a prevalência e fatores associados a disglucemia (PD e DT2) em ~~idosos~~ pessoas idosas com HIV e tratadas com TARV, atendidas em dois dos três principais serviços de referência de Recife (PE) para portadores de infecção por HIV e AIDS, recrutados por conveniência, no período de maio/2018 a fevereiro/2020.

Os critérios de inclusão aplicados foram: idade igual ou superior a 60 anos, atendidos em ambulatórios especializados dos hospitais terciários selecionados, com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV. Como critérios de exclusão: comprometimento da cognição e/ou comunicação (aplicado pela pesquisadora o Miniexame do Estado Mental), sífilis não tratada e sequela neurológica (dados obtidos em prontuário). Cada participante foi entrevistado pessoalmente pela pesquisadora para preenchimento do instrumento de pesquisa e foram coletadas informações adicionais a partir da revisão de seus prontuários.

Variáveis investigadas para o **perfil sociodemográfico**: a) pessoal: sexo, idade cronológica, cor da pele autorreferida, companheiro fixo, escolaridade, rendimento mensal do participante; b) hábitos de vida: atividade física (MATSUDO et al., 2001), classificando o participante como sedentário (não) ou ativo (sim), consumo de bebida alcoólica (“What Is A Standard Drink? | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)”, [s.d.]), considerando abstinência (não) ou bebedor (sim), tabagismo (ARIYOTHA et al., 2004) atual (sim ou não) e uso de cannabis atual (sim ou não). **Saúde das pessoas idosas**: a) comorbidades (hipertensão arterial, doença arterial coronariana e hepatite C categorizadas como "sim" se os participantes tivessem um diagnóstico documentado dessas condições ou estivessem tomando medicamentos ou por autorrelato); b) dimensão geriátrica (incontinências urinária e fecal, déficits visual e auditivo, sono, queda, polifarmácia. Para a avaliação da **funcionalidade** foi utilizado o Índice de Barthel para as atividades básicas de vida diária (ABVD), composto por dez funções (alimentação, banho, vestuário, higiene pessoal, evacuação, micção, uso do vaso sanitário, passagem cadeira-cama, deambulação, uso de escadas), com pontuação que varia de zero a 100, sendo considerado independente aquele com somatório igual a 100 (MAHONEY; BARTHEL, 1965) ; para análise da **cognição** lançamos mão do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), com 19 itens distribuídos nos seguintes domínios: orientação (temporal e espacial), memória, atenção e

cálculo, praxia e linguagem. Por sofrer influência da escolaridade, pontos de corte diferentes foram propostos para minimizar esse problema: 18 pontos para analfabetos, 21 pontos para indivíduos com 1 a 3 anos de escolaridade, 24 pontos para aqueles com 4 a 7 anos de escolaridade e 26 para participantes com mais de 7 anos de escolaridade (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975); o **estado nutricional** foi analisado através da Mini Avaliação Nutricional (MAN), único instrumento validado no Brasil para população idosa. É dividido em 2 módulos: o primeiro se concentra nas questões de A a F, podendo ser considerado como triagem, sendo 14 a pontuação máxima. Ao final deste primeiro módulo, se o escore for igual ou maior que 12 pontos, não será necessário prosseguir, pois o participante será considerado nutrido. Se for menor ou igual a 11 pontos passa-se para o segundo módulo que é composto por 12 questões (G a R), sendo 16 a pontuação máxima. Se ≥ 24 pontos- normal; 17 a 23,5 pontos – risco de desnutrição; < 17 pontos: desnutrido (VELLAS et al., 1999).

A estimativa da idade biológica (IB) foi calculada pela pesquisadora através da aplicação de algoritmo de inteligência artificial (MAMOSHINA et al., 2018) que inclui 19 exames laboratoriais resgatados do prontuário do paciente (albumina, glicose, uréia, colesterol total, proteína total, sódio, creatinina, hemoglobina, bilirrubina total, triglicerídeos, HDL, LDL, cálcio, potássio, hematócrito, CHCM, VCM, plaquetas e eritrócitos), peso, altura e informações sobre tabagismo. A IB é o resultado obtido da seguinte operação matemática de subtração: idade cronológica (IC) menos idade prevista pela inteligência artificial. Se o resultado for negativo (IC menor que a prevista), há envelhecimento biológico precoce; opostamente, se o resultado for positivo (idade cronológica maior que a prevista), não há envelhecimento biológico precoce. Para avaliar a adesão à TARV foi aplicada pela pesquisadora a escala de Morisky de quatro questões (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

Em prontuário foram coletados data de diagnóstico (sorologia positiva para HIV), uso de estatina (SILVA; MONTEIRO, 2016) e resultados de exames complementares (carga viral: atual e a maior carga; contagem de linfócitos T CD4+: atual e nadir; dosagens bioquímicas e hematológicas mais recentes, em relação à entrevista), detalhes acerca da TARV (data de início, número e tipos de esquemas usados) e doenças relacionadas ao HIV/AIDS (toxoplasmose, sífilis, tuberculose).

O risco cardiovascular em 10 anos foi estimado utilizando a calculadora online de risco de Framingham com base na idade, sexo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, tabagismo, diabetes mellitus e pressão arterial. Indivíduos com baixo risco têm 10% ou menos

de risco de doença cardiovascular (DCV) em 10 anos, com risco intermediário de 10-20% e com alto risco de 20% ou mais (LOTUFO, 2008).

Os distúrbios da homeostase da glicose foram definidos pelos critérios da ADA 2020 (ASSOCIATION, 2020) como PD (nível de glicose plasmática em jejum de 100-125 mg / dl) e DM2 (nível de glicose plasmática em jejum de pelo menos 126 mg / dl) (HERNANDEZ-ROMIEU et al., 2017).

A pesquisa está de acordo com a Resolução nº 466/2012 e a Resolução nº 510/2016. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob o parecer número: 2.545.05. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para análise dos dados foi construído um banco em planilha eletrônica e exportado para um programa de validação de banco de dados. Para caracterizar os pacientes acerca do perfil: pessoal, socioeconômico, hábitos de vida, condição metabólica, uso de TARV, tempo de doença e inventário de doenças, foram construídas as distribuições de frequência. Para avaliar quais destes fatores estão associados à classificação do nível da glicemia, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Qui-quadrado para independência. Nos casos em que as suposições do teste Qui-quadrado não foram satisfeitas, foi aplicado o teste Exato de Fisher. Na avaliação da influência da classificação da glicemia na dimensão clínica, indicadores de saúde, carga viral e uso de medicamentos, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Qui-quadrado para homogeneidade. Para as medidas laboratoriais foi avaliada a normalidade e, nos casos onde não foi indicada a normalidade foi feita a comparação da distribuição da medida entre os grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, para comparação entre os três grupos de classificação da glicemia. Na comparação das medidas entre os grupos de classificação da glicemia, dois a dois, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

Resultados

Deste estudo participaram 59 idosos com idades entre 60 e 77 anos, sendo 39 (66,1%) do sexo masculino. Todos os participantes receberam TARV e 26 deles (44,1%) receberam 3 ou mais esquemas. A maioria estava com carga viral indetectável (91,5%) e contagem de linfócitos T CD4 acima de 350 células/mm³ (71,2%). A coinfeção pelo vírus C da hepatite estava presente em 6 dos 59 participantes (10,2%) e a adesão à TARV foi de 62,7%. Cerca de 10,2% dos idosos não tinham educação formal e 67,8% estavam sem companheiro(a). A maioria tinha renda

mensal \leq 1 salário mínimo (76,8%) e estado nutricional normal (91,5%). Quanto aos grupos de TARV usados ao longo do acompanhamento, Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) foi dispensado para 98,3% dos idosos, inibidores da transcriptase reversa não - análogos de nucleosídeos (ITRNN) para 61% e inibidores da protease (IP) para 57,6%. Apresentavam mais de 10 anos de infecção 39% dos participantes.

A Tabela 1 evidencia que as idades cronológica e biológica não apresentaram resultados significantes quanto a prevalência de disglucemias, mas observamos que a idade cronológica comportou-se com maior prevalência de DM2 para os participantes na faixa etária de 66 a 70 anos. Acerca da idade biológica, nos grupos com envelhecimento precoce (IB>IC) predominou o estado disglicêmico de PD e naquele sem envelhecimento precoce houve uma maior prevalência de DM2. A atividade física apresentou diferença ($p=0,01$), tendo igual prevalência de DM2 e PDM (25,6% para ambos) no grupo sedentário, enquanto naqueles fisicamente ativos prevaleceu PDM (62,5%). O teste de independência não foi significativo para os demais fatores avaliados: sexo, cor da pele, ter companheiro fixo, escolaridade, rendimento mensal do participante, consumo de bebida alcoólica, tabagismo e uso de canabis.

Tabela 1. Distribuição da classificação da glicemia segundo o perfil sociodemográfico e hábitos de vida dos participantes

Fator avaliado	n (%)	Classificação da Glicemia			p-valor
		Diabético	Pré Diabético	Normal	
Sexo					
Masculino	39(66,1)	9(23,1%)	14(35,9%)	16(41,0%)	0,716 ¹
Feminino	20(33,9)	3(15,0%)	7(35,0%)	10(50,0%)	
Idade cronológica (anos)					
60 a 65	40(67,8)	4(10,0%)	17(42,5%)	19(47,5%)	0,050 ²
66 a 70	13(22,0)	6(46,2%)	3(23,0%)	4(30,8%)	
> 70	6(10,2)	2(33,3%)	1(16,7%)	3(50,0%)	
Idade biológica					
IB > IC (até 4 anos)	16(27,1)	3(18,7%)	4(25,0%)	9(56,3%)	0,061 ¹
IB > IC (5 ou mais anos)	24(40,7)	2(8,3%)	13(54,2%)	9(37,5%)	
IB \leq IC	19(32,2)	7(36,8%)	4(21,1%)	8(42,1%)	
da pele autorreferida					

Branca	23(39,0)	4(17,4%)	11(47,8%)	8(34,8%)	0,289 ¹
Não branca	36(61,0)	8(22,2%)	10(27,8%)	18(50,0%)	
Companheiro fixo					0,295 ¹
Sim	19(32,2)	2(10,5%)	9(47,4%)	8(42,1%)	
Não	40(67,8)	10(25,0%)	12(30,0%)	18(45,0%)	
Escolaridade (anos)					0,608 ²
Analfabeto	6(10,2)	1(16,7%)	2(33,3%)	3(50,0%)	
1 a 4	20(33,9)	5(25,0%)	7(35,0%)	8(40,0%)	
5 a 8	15(25,4)	4(26,7%)	7(46,6%)	4(26,7%)	
> 8	18(30,5)	2(11,1%)	5(27,8%)	11(61,1%)	
Rendimento mensal do participante					0,847 ²
≤1 SM	43(76,8)	10(23,2%)	15(34,9%)	18(41,9%)	
>1 SM	13(23,2)	2(15,3%)	5(38,5%)	6(46,2%)	
Atividade física					0,010 ²
Não	43(72,9)	11(25,6)	11(25,6)	21(48,8)	
Sim	16(21,1)	1(6,25)	10(62,50)	5(31,25)	
Consumo de bebida alcoólica					0,115 ²
Não	45(76,3)	10(22,2%)	16(35,6%)	19(42,2%)	
Sim	14(23,7)	2(14,28)	5(35,71)	7(50,0)	
Tabagismo					0,181 ¹
Não	21(35,6)	7(33,3%)	6(28,6%)	8(38,1%)	
Sim	38(64,4)	5(13,1%)	15(39,5%)	18(47,4%)	
Maconha					1,000 ²
Não	51(86,4)	11(21,6%)	18(35,3%)	22(43,1%)	
Sim	8(13,6)	1(12,5%)	3(37,5%)	4(50,0%)	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência. ²p-valor do teste Exato de Fisher.

Na Tabela 2 verifica-se nos três grupos do ano calendário de início da TARV maior prevalência de disglucemia, a soma de PD e DT2 (50,0%, 57,1% e 57,1%), em relação aos normais, porém o teste de homogeneidade não foi significativo (p-valor = 0,975). Para o grupo de pacientes que fizeram uso atual de estatina houve maior prevalência de DT2 (60%). Apesar das diferenças na

classificação da glicemia para os grupos de participantes com determinadas características, o teste de independência não foi significativo.

Tabela 2. Distribuição da classificação da glicemia, segundo o tempo de doença, TARV, adesão e estatina

Fator avaliado	n (%)	Classificação da Glicemia (variável dependente)			p-valor
		Diabético	Pré Diabético	Normal	
Ano calendário da primeira TARV					
≤ 2000	10(16,9)	2(20,0%)	3(30,0%)	5(50,0%)	0,975 ¹
2001 a 2010	21(35,6)	5(23,8%)	7(33,3%)	9(42,9%)	
2011 a 2018	28(47,5)	5(17,8%)	11(39,3%)	12(42,9%)	
Idade no diagnóstico do HIV(anos)					
33 a 49	15(25,4)	2(13,3%)	5(33,3%)	8(53,4%)	0,145 ²
50 a 59	31(52,6)	8(25,8%)	14(45,2%)	9(29,0%)	
60	13(22,0)	2(15,4%)	2(15,4%)	9(69,2%)	
Idade no início da TARV (anos)					
39 a 49	12(20,3)	2(16,7%)	3(25,0%)	7(58,3%)	0,128 ²
50 a 59	33(56,0)	7(21,2%)	16(48,5%)	10(30,3%)	
≥ 60	14(23,7)	3(21,4%)	2(14,3%)	9(64,3%)	
Tempo de diagnóstico no fim do estudo (anos)					
Até 5	15(25,4)	3(20,0%)	5(33,3%)	7(46,7%)	0,930 ²
6 a 10	21(35,6)	3(14,3%)	8(38,1%)	10(47,6%)	
>10	23(39,0)	6(26,1%)	8(34,8%)	9(39,1%)	
Número de TARVs usadas					
1 TARV	18(3,05)	4(22,2%)	6(33,3%)	8(44,5%)	0,995 ²
2 TARVs	15(25,4)	3(20,0%)	6(40,0%)	6(40,0%)	
3 ou mais	26(44,1)	5(19,2%)	9(34,6%)	12(46,2%)	

Adesão à TARV					
Sim	37(62,7)	8(21,6%)	10(27,0%)	19(51,4%)	0,190 ¹
Não	22(37,3)	4(18,2%)	11(50,0%)	7(31,8%)	
Patologias relacionadas ao HIV					
Sim	14(23,7)	2(14,3%)	4(28,6%)	8(57,1%)	0,569 ²
Não	45(76,3)	10(22,2%)	17(37,8%)	18(40,0%)	
Uso ITRN					
Sim	58(98,3)	12(20,7%)	21(36,2%)	25(43,1%)	1,000 ²
Não	1(1,7)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	
Uso ITRNN					
Sim	36(61,0)	6(16,6%)	15(41,7%)	15(41,7%)	0,430 ¹
Não	23(39,0)	6(26,1%)	6(26,1%)	11(47,8%)	
Uso IP					
Sim	34(57,6)	7(20,5%)	11(32,4%)	16(47,1%)	0,818 ¹
Não	25(42,4)	5(20,0%)	10(40,0%)	10(40,0%)	
Tempo de uso do IP					
Menos de 5 anos	9(26,5)	1(11,1%)	2(22,2%)	6(66,7%)	0,795 ²
5 a 10 anos	5(14,7)	1(20,0%)	2(40,0%)	2(40,0%)	
Mais de 10 anos	20(58,8)	5(25,0%)	7(35,0%)	8(40,0%)	
Uso Atual De Estatina					
Sim	5(8,5)	3(60,0%)	1(20,0%)	1(20,0%)	0,101 ²
Não	54(91,5)	9(16,7%)	20(37,0%)	25(46,3%)	

Nota: Mediana (Amplitude Interquartil). ¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência.

²p-valor do teste Exato de Fisher. ³p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

Na Tabela 3 temos a distribuição da classificação da glicemia, segundo o inventário de doenças, carga viral e contagem de linfócitos T CD4 dos participantes. A maioria apresentou nível normal de glicemia exceto quanto à doença coronariana onde a prevalência de diabetes foi de 100,0%. No grupo com histórico de hepatite C foi mais prevalente PD (66,6%), mas sem significância. O teste de independência foi significativo apenas para o fator doença coronariana (p-valor = 0,039).

Tabela 3. Distribuição da classificação da glicemia, segundo o inventário de doenças dos pacientes avaliados, carga viral e contagem de linfócitos CD4.

Fator avaliado	n (%)	Classificação da Glicemia			p-valor
		Diabético	Pré Diabético	Normal	
Hipertensão arterial					
Sim	24(40,7)	7(29,2%)	6(25,0%)	11(45,8%)	0,240 ¹
Não	35(59,3)	5(14,2%)	15(42,9%)	15(42,9%)	
Doença coronariana					
Sim	2(3,4)	2(100,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0,039 ²
Não	57(96,6)	10(17,5%)	21(36,8%)	26(45,7%)	
Histórico de hepatite C					
Sim	6(10,2)	1(16,7%)	4(66,6%)	1(16,7%)	0,236 ²
Não	53(89,8)	11(20,7%)	17(32,1%)	25(47,2%)	
Carga viral atual					
< 50 cópias/ml	54(91,5)	11(20,4%)	20(37,0%)	23(42,6%)	0,817 ²
50-1.000 cópias/ml	2(3,4)	1(50,0%)	0(0,0%)	1(50,0%)	
1.000-100.000 cópias/ml	3(5,1)	0(0,0%)	1(33,3%)	2(66,7%)	
Maior carga viral					
< 50 cópias/ml	5(8,5)	1(20,0%)	1(20,0%)	3(60,0%)	0,657 ²
50-1.000 cópias/ml	14(23,7)	4(28,6%)	6(42,8%)	4(28,6%)	
1.000-100.000 cópias/ml	20(33,9)	4(20,0%)	5(25,0%)	11(55,0%)	
≥ 100.000 cópias/ml	20(33,9)	3(15,0%)	9(45,0%)	8(40,0%)	
CD4 Atual					
< 200	5(8,5)	1(20,0%)	2(40,0%)	2(40,0%)	0,986 ²
200 a 350	12(20,3)	2(16,6%)	5(41,7%)	5(41,7%)	
>350	42(71,2)	9(21,4)	14(33,3%)	19(45,3%)	
CD4 Nadir					
< 200	6(10,2)	2(33,3%)	2(33,3%)	2(33,3%)	0,649 ²
200 a 350	12(20,3)	1(8,3%)	6(50,0%)	5(41,7%)	
>350	41(69,5)	9(22,0%)	13(31,7%)	19(46,3%)	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência. ²p-valor do teste Exato de Fisher.

Na Tabela 4 temos as escalas e dimensão clínica geriátricas, escore de Framingham e exames laboratoriais dos participantes segundo a classificação da glicemia. O escore de Framingham apresentou maior prevalência de alto risco DCV no grupo de pacientes DT2 (91,7%) e PD (52,4%). Para o grupo normal a maior prevalência foi de risco de intermediário (42,3%). O teste de homogeneidade foi significativo para a classificação do escore de Framingham (p-valor = 0,020), indicando que o risco de evento cardiovascular difere entre os grupos glicêmicos, sendo maior para os diabéticos. Para as medidas metabólicas houve diferença para o colesterol HDL (p-valor = 0,038) e para o valor da última glicemia (p-valor < 0,001). Ao comparar o colesterol HDL entre os grupos, dois a dois, houve diferença significativa apenas na comparação entre o grupo com DT2 e o grupo normal (p-valor = 0,038). Na comparação da distribuição da glicemia entre os grupos de classificação, dois a dois, houve diferença significativa entre todas as comparações: diabético x pré-diabético, diabético x normal e pré-diabético x normal (todas comparações com p-valor < 0,001).

Tabela 4. Escalas geriátricas, dimensão clínica geriátrica, escore de Framingham e exames laboratoriais dos participantes segundo a classificação da Glicemia.

Fator avaliado	n (%)	Classificação da Glicemia (variável independente)			p-valor
		Diabético	Pré Diabético	Normal	
Índice de Barthel					
Independente	59(100,0)	12(100,0%)	21(100,0%)	26(100,0%)	-
Mini Mental normal					
Sim	54(91,5)	11(91,7%)	19(90,5%)	24(92,3%)	1,000 ¹
Não	5(8,5)	1(8,3%)	2(9,5%)	2(7,7%)	
Avaliação nutricional normal					
Sim	54(91,5)	12(100,0%)	19(90,5%)	23(88,5%)	0,706 ¹
Não	5(8,5)	0(0,0%)	2(9,5%)	3(11,5%)	
Incontinência urinária					
Sim	7(11,9)	0(0,0%)	3(14,3%)	4(15,4%)	0,450 ¹
Não	52(88,1)	12(100,0%)	18(85,7%)	22(84,6%)	
Incontinência fecal					

Sim	1(1,7)	0(0,0%)	1(4,8%)	0(0,0%)	0,559 ¹
Não	58(98,3)	12(100,0%)	20(95,2%)	26(100,0%)	
Visão normal					
Sim	13(22,0)	5(41,7%)	4(19,0%)	4(15,4%)	0,383 ¹
Não	8(13,6)	2(16,6%)	3(14,3%)	3(11,5%)	
Usa lentes corretivas	38(64,4)	5(41,7%)	14(66,7%)	19(73,1%)	
Audição normal					
Sim	54(91,5)	12(100,0%)	18(85,7%)	24(92,3%)	0,507 ¹
Não	5(8,5)	0(0,0%)	3(14,3%)	2(7,7%)	
Sono normal					
Sim	40(67,8)	9(75,0%)	16(76,2%)	15(57,7%)	0,336 ³
Não	19(32,2)	3(25,0%)	5(23,8%)	11(42,3%)	
Queda					
Sim	12(20,3)	2(16,7%)	2(9,5%)	8(30,8%)	0,212 ¹
Não	47(79,7)	10(83,3%)	19(90,5%)	18(69,2%)	
Medicações					
Nenhuma	20(33,9)	1(8,3%)	9(42,9%)	10(38,5%)	0,222 ¹
1 a 3 medicações	33(55,9)	9(75,0%)	11(52,4%)	13(50,0%)	
4 ou mais medicações	6(10,2)	2(16,7%)	1(4,7%)	3(11,5%)	
Escore de Framingham					
Baixo risco	8(13,6)	1(8,3%)	2(9,5%)	5(19,2%)	0,020¹
Risco intermediário	19(32,2)	0(0,0%)	8(38,1%)	11(42,3%)	
Alto risco	32(54,2)	11(91,7%)	11(52,4%)	10(38,5%)	
Medidas avaliadas					
Colesterol Total (mg/dl)	196,0 (52,5)	207,0 (53,5)	206,0 (44,8)		0,780 ²
Colesterol HDL (mg/dl)	39,2 (10,8)	40,0 (12,6)	44,4 (16,2)		0,038²
Colesterol LDL (mg/dl)	101,8 (72,3)	136,0 (46,5)	126,6 (35,0)		0,218 ²
Triglicérides (mg/dl)	161,0 (184,8)	181,0 (123,0)	132,5 (127,8)		0,660 ²
Relação Triglicérides/HDL	4,0 (4,8)	5,0 (3,5)	3,0 (3,3)		0,207 ²
Última Glicemia (mg/dl)	132,4 (48,3)	103,9 (7,2)	90,0 (8,0)		<0,001²
Última Hemoglobina (g/dl)	14,8 (3,2)	14,3 (2,6)	14,5 (2,5)		0,827 ²

Nota: Mediana (Amplitude Interquartil) ¹p-valor do teste Exato de Fisher.

²p-valor do teste de Kruskal-Wallis. ³p-valor do teste Qui-quadrado para homogeneidade.

Na Tabela 5 temos a distribuição do esquema de TARV atual segundo a classificação da glicemia. Verifica-se que os fármacos mais utilizados pelos pacientes diabéticos são Efavirenz (ITRNN), Lamivudina (ITRN) e Zidovudina (ITRN). Para os grupos de participantes pré-diabéticos e normais os mais utilizados foram Lamivudina (ITRN), Ritonavir (IP) e Tenofovir (ITRN).

Tabela 5. Distribuição do esquema de TARV atual segundo a classificação da glicemia.

Esquema de TARV atual	n (%)	Classificação da Glicemia		
		Diabético	Pré Diabético	Normal
Abacavir	492(0)	1(2,5%)	1(1,4%)	2(2,2%)
Atazanavir	14(6,9)	2(5,0%)	6(8,1%)	6(6,7%)
Darunavir	10(4,9)	-	4(5,4%)	6(6,7%)
Didanosina	1(0,5)	-	1(1,4%)	-
Dolutegravir	14(6,9)	3(7,5%)	4(5,4%)	7(7,9%)
Efavirenz	23(11,3)	6(15,0%)	7(9,5%)	10(11,2%)
Etravina	1(0,5)	1(2,5%)	-	-
Lamivudina	42(20,7)	5(12,5%)	17(22,9%)	20(22,6%)
Lopinavir	1(0,5)	1(2,5%)	-	-
Raltegravir	2(1,0)	1(2,5%)	1(1,4%)	-
Ritonavir	27(13,3)	4(10,0%)	11(14,8%)	12(13,5%)
Tenofovir	30(14,8)	4(10,0%)	11(14,8%)	15(16,9%)
Zidovudina	20(9,8)	6(15,0%)	8(10,8%)	6(6,7%)

Na Tabela 6 temos a média e desvio padrão do tempo de uso (em meses) da TARV segundo a classificação da glicemia. Verifica-se que no grupo de participantes com DT2 os fármacos com

maior média de tempo de utilização foram Zidovudina (ITRN), Lamivudina (ITRN) e Ritonavir (IP). Para os PD as maiores médias de tempo de uso foram Saquinavir (IP), Ritonavir (IP) e Lamivudina (ITRN). Nos normais os com maiores médias de tempo de uso foram Saquinavir (IP), Zidovudina (ITRN) e Indinavir (IP).

Tabela 6. Média e desvio padrão do tempo de uso (em meses) do TARV segundo a classificação da glicemia.

Tempo de uso de cada tipo de TARV	Média±DP	Classificação da Glicemia		
		Diabético	Pré Diabético	Normal
Abacavir	54,67±34,87	20,00	79,50±7,78	49,67±41,88
Atazanavir	45,55±38,31	38,25±25,25	41,43±38,37	52,00±45,32
Darunavir	26,30±30,14	-	38,50±38,17	18,17±23,73
Didanosina	78,50±79,64	28,00	91,50±83,97	78,20±90,42
Dolutegravir	19,79±31,44	15,33±11,72	32,25±53,43	14,57±22,88
Efavirenz	77,95±54,11	71,25±75,43	71,31±57,02	87,94±39,10
Efuvirte	7,00	-	7,00	
Estavudina	60,90±53,20	63,67±70,32	22,00±13,45	88,00±50,73
Etravina	24,00	24,00	-	
Indinavir	67,50±64,59	28,00±1,41	-	107,00±79,20
Lamivudina	102,56±68,67	117,08±76,97	99,80±54,72	97,80±76,03
Lidovudina	105,00	-		105,00
Lopinavir	75,29±50,08	88,40±46,42	54,00±41,13	85,50±67,52
Nelfinavir	65,60±60,53	78,50±98,29	-	57,00±47,13
Nevirapina	54,50±6,36	-	-	54,50±6,36
Raltegravir	48,33±30,11	24,00	60,50±30,41	-
Ritonavir	101,17±101,15	104,80±41,88	138,82±141,82	70,29±67,68
Saquinavir	192,00±24,04	-	209,00	175,00
Tenofovir	40,94±39,06	35,20±22,95	44,33±43,64	40,32±40,85
Zanivudina	37,00	37,00	-	-
Zidovudina	103,69±75,87	128,13±60,39	86,53±81,51	109,35±76,60

Nota: Média ± Desvio padrão.

Discussão

Neste estudo evidenciamos alta prevalência de disglucemia e elevado risco de doença cardiovascular estimado pelo escore de Framingham entre pessoas idosas infectadas pelo HIV e recebendo terapia antirretroviral. Encontramos associação de atividade física, doença coronariana, níveis de colesterol HDL e glicemia atual no grupo de DT2 e PD.

A prevalência de disglucemia em pessoas idosas vivendo com HIV foi de 55,9%, sendo para DT2 e PD 20,3% e 35,6%, respectivamente. Entre adultos com HIV nos EUA, encontrou-se uma prevalência de diabetes de 10,3%, incidindo mais sobre indivíduos com idade mais precoce e na ausência de obesidade (HERNANDEZ-ROMIEU et al., 2017). Duncan, Golf et al (DUNCAN; GOFF; PETERS, 2018) recrutaram adultos com HIV, etnicamente diversificados, atendidos (DALZINI et al., 2020) ambulatorialmente em Londres em dois momentos de uma coorte separada por dez anos. A prevalência DT2 na coorte inicial foi de 6,8% e na final de 15,1%, com um maior risco de disglucemia associado ao tempo de infecção, toxicidade da TARV, aumento da idade e do índice de massa corporal. Na África foram realizados poucos estudos sobre o tema, havendo prevalências de 3,5 a 26,5% para DT2 e 20,2 a 43,5% para PD, entre adultos com HIV em uso de TARV (“PRIME PubMed | Prediabetes and diabetes among HIV-infected adults in Cameroon”, [s.d.]). Na África Subsaariana dados sobre DT2 são escassos e a alta prevalência de anemia compromete a utilidade da hemoglobina glicada no diagnóstico de disglucemia. A prevalência para DT2 e PD em nosso estudo foi superior a encontrada na literatura provavelmente por se tratar de uma amostra com IC igual ou superior a 60 anos e com maioria apresentando envelhecimento precoce (PATHAI et al., 2013). (Pathai²³).

Adicionalmente, a inflamação persistente em PVHIV (inflammAIDS) e na senescência (inflammaging) contribuem para múltiplas doenças como diabetes, DCV, doença renal e outras. Embora os mecanismos específicos de cada processo – HIV, envelhecimento, comorbidades – possam ser únicos ou compartilhados, biomarcadores de ativação imunológica e inflamação (IL-6, CD14, CD163, D-dímero, Fator de necrose tumoral) são reconhecidamente associados ao desenvolvimento e progressão de patologias em PVHIV. A inflamação também está vinculada a comorbidades em idosos sem HIV (Rinaldi²⁴; Dalzini²⁵) (DALZINI et al., 2020; RINALDI et al., 2017). Uma coorte avaliada em dois momentos separados por 10 anos, identificou que a maior duração do estado de HIV e de exposição a TARV, eram determinantes de disglucemia (Duncan²⁰). Em nossa pesquisa, o grupo com menor envelhecimento biológico

e maior frequência de DT2, contou com participantes com maior tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV e de exposição à TARV.

O sedentarismo é um fator de risco para o desenvolvimento de disglucemia. Nos participantes sedentários deste estudo houve igual prevalência de DT2 e PD enquanto nos fisicamente ativos prevaleceu o estado de PD. A atividade física está vinculada à redução do risco de diabetes na população geral, portanto, é de expressiva relevância para IVHIV frente a minguada prática de exercícios observada nesta população (DUNCAN; GOFF; PETERS, 2018; SILVA; MONTEIRO, 2016). Segatto, Freitas (SEGATTO et al., 2011) et al demonstraram o efeito de proteção da atividade física no contexto do HIV, ao verificarem uma menor incidência de lipodistrofia e uma relação inversa entre a atividade física e a concentração de adiposidade central, as quais representam fatores de risco para o desenvolvimento de disglucemia. Adicionalmente, pesquisa conduzida por Mutimura, Stewart et al (MUTIMURA et al., 2008) evidenciaram que os indivíduos fisicamente ativos apresentaram níveis de CD4 mais elevados (Mutimura²⁸).

Como em nosso estudo, Hoffmann et al (HOFFMANN et al., 2021) avaliando uma coorte concluíram que havia uma robusta prevalência de aterosclerose coronariana em portadores de HIV e que os níveis glicêmicos foram maiores entre aqueles com placas e na população com HIV adequadamente controlado, foi evidenciado marcadores de ativação imune inata e inflamação arterial relacionados a doença arterial coronariana (DAC). A disfunção endotelial é o elemento fundamental da aterogênese e representa a confluência de diferentes processos. O endotélio é injuriado por ações imunológica, farmacológica, liberação de partículas secundária a destruição de linfócitos T CD4+ e aumento de expressão de moléculas de adesão. Assim, uma cascata inflamatória lesa o vaso e promove aterosclerose prematura. Entretanto, há mecanismos virais específicos intrincados que promovem imunodeficiência sustentada, desregulação/ativação imunes e inflamação apesar da TARV. Neste cenário, a TARV promove redução da lesão endotelial ao controlar a infecção pelo HIV, mas prejudica este mesmo endotélio através de seu envolvimento no metabolismo da glicose e dos lipídios. Conclusões incontestáveis sobre o papel da TARV no risco cardiovascular ainda não existem, pois os esquemas utilizados se valem de associações de classes diferentes (CARVALHO et al., 2017) (Carvalho³⁰). Atualmente a recomendação para minimizar o risco cardiovascular conta com a precocidade em iniciar a TARV e controle de fatores de risco tradicionais como

tabagismo, obesidade, sedentarismo, dieta inadequada, dentre outros (KUMAR; SAMARAS, 2018) (Kumar³¹).

O Escore de Risco de Framingham é uma ferramenta amplamente usada para estimar o risco absoluto de desenvolvimento de doença cardiovascular em um período de 10 anos (CESARINO et al., 2013) (Cesarino³²). Nesta pesquisa 91,7% dos portadores de DM e 52,4% dos PD apresentaram alto risco de DCV, segundo o escore de Framingham, enquanto a maioria dos normais (42,3%) tiveram risco intermediário. Este achado é justificado por se tratar de uma população cronologicamente idosa e com prevalência de envelhecimento precoce em 68,7% dos participantes. Este escore é de uso fácil, porém pode não ser o ideal para pessoas com HIV por não incluir os fármacos antirretrovirais, fato este que talvez gerasse um risco diferente. A duração do tratamento e o grande número de possíveis combinações de fármacos dificultam avaliar efeitos individuais (FRIIS-MØLLER et al., 2010) (Friis-Møller³³).

Quanto às medidas metabólicas, houve diferença para colesterol HDL e glicemia. A síndrome metabólica é elemento de considerável importância em PVHIV, mas as estimativas são variadas, em parte pelo emprego de diferentes critérios diagnósticos e ainda pela duração do esquema antirretroviral prescrito e as diferenças entre as populações estudadas. Encontramos resultado com significância para dois importantes componentes da síndrome metabólica, com HDL mais baixo e glicemia mais elevada em portadores de DM2 seguido de PD. Bezerra e Burgos (BEZERRA; BURGOS, 2021) analisando o perfil lipídico em PVHIV com aterosclerose coronariana, identificou o papel protetor do HDL e sua importância na prevenção de desfechos desfavoráveis da DAC precoce, inclusive óbito.

Existem limitações a serem observadas neste estudo. O desenho transversal pode apreciar associações, mas frustra a aferição de causalidade. O limitado tamanho amostral associado a restrição geográfica e predominância do sexo masculino geram resultados que não poderão ser estendidos para todos os IVHIV. No entanto, agrega valor por se tratar de uma população cronologicamente idosa, a qual cresce em todo o mundo, reunindo pessoas que estão envelhecendo com HIV e aqueles que estão adquirindo a infecção pelo HIV a partir dos 60 anos. Outro ponto relevante é a utilização de idade biológica estimada com o uso de inteligência artificial, que ratifica estudos prévios sobre o envelhecimento precoce em portadores de HIV. Ainda, por ter sido realizado em dois hospitais universitários com serviço especializado em HIV, observamos maior comprometimento dos participantes com o seu tratamento associado ao acompanhamento multiprofissional que provavelmente não distorceu a amostra e corroborou com a preservação funcional e cognitiva do grupo. No Brasil são limitados os estudos com

representatividade nacional que apontem a prevalência de disglucemia em idosos com HIV. Assim, este trabalho poderá gerar perspectivas a esta questão.

Respondendo aos objetivos do estudo, evidenciamos alta prevalência de disglucemia entre pessoas idosas infectados pelo HIV e recebendo terapia antirretroviral e o elevado risco de doença cardiovascular em 10 anos estimado pelo score de Framingham. Encontramos ainda diferença nas variáveis atividade física, doença coronariana e níveis de colesterol HDL e glicemia. Estudos prospectivos se fazem necessários para elucidar associações e aquilatar a relevância de ações farmacológicas e mudanças no estilo de vida para prevenir o desenvolvimento de PD e a evolução deste para DT2. Diante do grande desafio do envelhecimento humano, rastreamento e medidas preventivas precisam ser criadas e aplicadas às pessoas idosas. Os profissionais de saúde precisam atentar para a possibilidade de HIV neste grupo etário, evitando, assim, o diagnóstico tardio. Os médicos devem minimizar as interações medicamentosas conhecendo aspectos da prescrição geriátrica e as possíveis fragilidades deste segmento etário.

7 CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que o uso de inteligência artificial (deep learning) utilizando biomarcadores usuais da prática clínica, de baixo custo, é capaz de estimar a idade biológica em pessoas vivendo com HIV.

Foram identificados como fatores associados ao envelhecimento precoce o uso de canabis, menores valores de linfócitos T CD4 atual / nadir e disglícemia.

A disglícemia apresentou elevada prevalência e seus fatores associados foram sedentarismo, doença coronariana, menor nível de colesterol HDL e glicemia atual elevada.

Identificou-se alto risco de doença cardiovascular em dez anos, estimado pelo escore de Framingham, em pessoas idosas disglicêmicas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa destaca a necessidade de intervenção multidisciplinar efetiva para melhoria do estilo de vida, principalmente cessação do tabagismo e uso de drogas ilícitas, dieta não aterogênica e incentivo a atividade física.

Do ponto de vista da infecção pelo HIV, é mister que infectologistas assistentes conheçam aspectos da senescência e prescrevam de forma criteriosa medicações que possam corroborar com as vias de envelhecimento, buscando controlar carga viral e normalidade do número de linfócitos T CD4.

Os profissionais de saúde devem levar às pessoas idosas medidas educativas sobre doenças sexualmente transmissíveis, através de uma abordagem clara sobre a sexualidade na terceira idade, além de buscarem diagnóstico e tratamento precoces da infecção pelo HIV.

REFERÊNCIAS

About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

ANDREASSEN, S. N.; BEN EZRA, M.; SCHEIBYE-KNUDSEN, M. A defined human aging phenome. **Aging**, v. 11, n. 15, p. 5786–5806, 12 ago. 2019.

ANGELOVICH, T. A. et al. Viremic and Virologically Suppressed HIV Infection Increases Age-Related Changes to Monocyte Activation Equivalent to 12 and 4 Years of Aging, Respectively. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 69, n. 1, p. 11–17, 1 maio 2015.

ARIYOTHAI, N. et al. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 35, n. 1, p. 219–227, mar. 2004.

ASHIQR RAHMAN, S. et al. Deep learning for biological age estimation. **Briefings in Bioinformatics**, v. 22, n. 2, p. 1767–1781, 22 mar. 2021.

ASSOCIATION, A. D. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. **Clinical Diabetes**, v. 38, n. 1, p. 10–38, 1 jan. 2020.

BAKER, D. J. et al. Clearance of p16 Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. **Nature**, v. 479, n. 7372, p. 232–236, 10 nov. 2011.

BARZILAI, N. et al. The Critical Role of Metabolic Pathways in Aging. **Diabetes**, v. 61, n. 6, p. 1315–1322, jun. 2012.

BEZERRA, L. A.; BURGOS, U. M. M. C. Análise do perfil lipídico de pacientes HIV-positivo com aterosclerose coronariana/ Analysis of the lipid profile in HIV-positive patients with coronary atherosclerosis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 9094–9102, 22 abr. 2021.

BIAGI, E. et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. **PLOS ONE**, v. 5, n. 5, p. e10667, 17 maio 2010.

BLACKBURN, E. H.; GREIDER, C. W.; SZOSTAK, J. W. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. **Nature Medicine**, v. 12, n. 10, p. 1133–1138, out. 2006.

BOONEKAMP, J. J. et al. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. **Aging Cell**, v. 12, n. 2, p. 330–332, abr. 2013.

BORGES, Á. H. et al. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 4, p. 585–595, 15 ago. 2015.

BRENCHLEY, J. M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nature Medicine**, v. 12, n. 12, p. 1365–1371, dez. 2006.

CAO, C. et al. Deep Learning and Its Applications in Biomedicine. **Genomics, Proteomics & Bioinformatics**, v. 16, n. 1, p. 17–32, 1 fev. 2018.

CARVALHO, A. et al. VIH e doença coronária – quando a prevenção secundária é insuficiente. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, 1 jul. 2017.

CESARINO, C. B. et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes renais crônicos segundo critérios de Framingham. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 1, p. 101–107, 2013.

COELHO, A. R. et al. Diabetes mellitus in HIV-infected patients: fasting glucose, A1c, or oral glucose tolerance test - which method to choose for the diagnosis? **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 309, 6 jul. 2018.

COHEN, A. A. Aging across the tree of life: The importance of a comparative perspective for the use of animal models in aging. **Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1864, n. 9 Pt A, p. 2680–2689, set. 2018.

COSTA, C. R. B. et al. Associação entre fatores sociodemográficos e comportamentais com a síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, 10 jun. 2019.

DA CUNHA, G. H. et al. Diabetes mellitus in people living with HIV/AIDS: prevalence and associated risk factors. **AIDS Care**, v. 32, n. 5, p. 600–607, 3 maio 2020.

DALZINI, A. et al. Biological Aging and Immune Senescence in Children with Perinatally Acquired HIV. **Journal of Immunology Research**, v. 2020, p. 8041616, 2020.

DAMPIER, W. et al. HIV-1 Genetic Variation Resulting in the Development of New Quasispecies Continues to Be Encountered in the Peripheral Blood of Well-Suppressed Patients. **PLOS ONE**, v. 11, n. 5, p. e0155382, 19 maio 2016.

DINH, D. M. et al. Intestinal Microbiota, Microbial Translocation, and Systemic Inflammation in Chronic HIV Infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 1, p. 19–27, 1 jan. 2015.

DUNCAN, A. D.; GOFF, L. M.; PETERS, B. S. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. **PloS One**, v. 13, n. 3, p. e0194199, 2018.

EFFROS, R. B. et al. Decline in CD28+ T cells in centenarians and in long-term T cell cultures: A possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence. **Experimental Gerontology**, v. 29, n. 6, p. 601–609, 1 nov. 1994.

FIGUEIREDO, A. E. B.; CECCON, R. F.; FIGUEIREDO, J. H. C. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 77–88, 25 jan. 2021.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1 nov. 1975.

FRANCESCHI, C. et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. **Mechanisms of Ageing and Development**, The Voyage to Old Age: Searching for Human Longevity Genes. v. 126, n. 2, p. 351–361, 1 fev. 2005.

FREIBERG, M. S. et al. D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0152588, 18 abr. 2016.

FRIIS-MØLLER, N. et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. **European Journal of**

Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, v. 17, n. 5, p. 491–501, out. 2010.

GIANESIN, K. et al. Premature aging and immune senescence in HIV-infected children. **AIDS (London, England)**, v. 30, n. 9, p. 1363–1373, 1 jun. 2016.

GREEN, D. R.; GALLUZZI, L.; KROEMER, G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. **Science (New York, N.Y.)**, v. 333, n. 6046, p. 1109–1112, 26 ago. 2011.

GUARALDI, G. et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 11, p. 1120–1126, 1 dez. 2011.

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

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 7 jan. 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.

HARRISON, D. E. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. **Nature**, v. 460, n. 7253, p. 392–395, 16 jul. 2009.

HERNANDEZ-ROMIEU, A. C. et al. Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009–2010. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 5, n. 1, p. e000304, 5 jan. 2017.

HOEIJMAKERS, J. DNA damage, aging, and cancer. **The New England journal of medicine**, 2009.

HOFFMANN, U. et al. Assessment of Coronary Artery Disease With Computed Tomography Angiography and Inflammatory and Immune Activation Biomarkers Among Adults With HIV Eligible for Primary Cardiovascular Prevention. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 6, p. e2114923, 29 jun. 2021.

HULGAN, T. Factors Associated with Insulin Resistance in Adults with HIV receiving Contemporary Antiretroviral Therapy: A Brief Update. **Current HIV/AIDS reports**, v. 15, n. 3, p. 223–232, jun. 2018.

Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence - FRANCESCHI - 2000 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library. Disponível em: <<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

International AIDS Society Scientific Working Group... - Google Acadêmico. Disponível em: <https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Towards%20an%20HIV%20cure%3A%20a%20global%20scientific%20strategy&author=International%20AIDS%20Society%20Scientific%20Working%20Group%20on%20HIV%20Cure&publication_year=2012&pages=607-614>. Acesso em: 16 jan. 2022.

KALRA, S. et al. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 3, p. 2, 14 jan. 2011.

KENNEDY, B. K. et al. Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 709–713, 6 nov. 2014.

KLATT, N. R. et al. Loss of mucosal CD103+ DCs and IL-17+ and IL-22+ lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection. **Mucosal Immunology**, v. 5, n. 6, p. 646–657, nov. 2012.

KUILMAN, T. et al. The essence of senescence. **Genes & Development**, v. 24, n. 22, p. 2463–2479, 15 nov. 2010.

KUMAR, S.; SAMARAS, K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 705, 2018.

LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. mTOR Signaling in Growth Control and Disease. **Cell**, v. 149, n. 2, p. 274–293, 13 abr. 2012.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The Hallmarks of Aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194–1217, 6 jun. 2013a.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194–1217, 6 jun. 2013b.

LORD, C. J.; ASHWORTH, A. The DNA damage response and cancer therapy. **Nature**, v. 481, n. 7381, p. 287–294, 18 jan. 2012.

LORENZO-REDONDO, R. et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. **Nature**, v. 530, n. 7588, p. 51–56, fev. 2016.

LORUSSO, J. S.; SVIDERSKIY, O. A.; LABUNSKYY, V. M. Emerging Omics Approaches in Aging Research. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 29, n. 10, p. 985–1002, 1 out. 2018.

LOTUFO, P. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. **Revista de Medicina**, v. 87, p. 232, 18 dez. 2008.

MAHONEY, F. I.; BARTHEL, D. W. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. **Maryland State Medical Journal**, v. 14, p. 61–65, fev. 1965.

MALTA, D. C. et al. Doenças Crônicas Não Transmissíveis na Revista Ciência & Saúde Coletiva: um estudo bibliométrico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4757–4769, 4 dez. 2020.

MAMOSHINA, P. et al. Population Specific Biomarkers of Human Aging: A Big Data Study Using South Korean, Canadian, and Eastern European Patient Populations. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 11, p. 1482–1490, 8 out. 2018.

MARCHETTI, G.; TINCATI, C.; SILVESTRI, G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 1, p. 2–18, jan. 2013.

MARTINEZ-PICADO, J.; DEEKS, S. G. Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 4, p. 417–423, jul. 2016.

MATSUDO, S. et al. QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ): ESTUDO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

MATTAPALLIL, J. J. et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. **Nature**, v. 434, n. 7037, p. 1093–1097, abr. 2005.

MONROE, A. K.; GLESBY, M. J.; BROWN, T. T. Diagnosing and Managing Diabetes in HIV-Infected Patients: Current Concepts. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 3, p. 453–462, 1 fev. 2015.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67–74, jan. 1986.

MUTIMURA, E. et al. The Effects of Exercise Training on Quality of Life in HAART-Treated HIV-Positive Rwandan Subjects with Body Fat Redistribution. **Quality of Life Research**, v. 17, n. 3, p. 377–385, 2008.

NAEGER, D. M. et al. Cytomegalovirus-Specific T Cells Persist at Very High Levels during Long-Term Antiretroviral Treatment of HIV Disease. **PLoS ONE**, v. 5, n. 1, p. e8886, 29 jan. 2010.

NASI, M. et al. Aging with HIV infection: A journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. **Immunology Letters**, Immunity during Aging and Longevity. v. 162, n. 1, Part B, p. 329–333, 1 nov. 2014.

NEGREDO, E. et al. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–9, 21 dez. 2017.

NORDELL, A. D. et al. Severity of Cardiovascular Disease Outcomes Among Patients With HIV Is Related to Markers of Inflammation and Coagulation. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 3, 22 maio 2014.

NOUBISSI, E. C.; KATTE, J.-C.; SOBNGWI, E. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 11, p. 125, 8 out. 2018.

OSBORNE, B. et al. New methodologies in ageing research. **Ageing Research Reviews**, v. 62, p. 101094, set. 2020.

PATHAI, S. et al. Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: a case-control study. **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 15, p. 2375–2384, 1 set. 2013.

PATHAI, S. et al. Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 7, p. 833–842, 1 jul. 2014.

PELCHEN-MATTHEWS, A. et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. **AIDS (London, England)**, v. 32, n. 16, p. 2405–2416, 23 out. 2018.

PINTI, M. et al. T Cell Homeostasis in Centenarians: From the Thymus to the Periphery. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 6, p. 597–603, [s.d.].

POWERS, E. T. et al. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. **Annual Review of Biochemistry**, v. 78, p. 959–991, 2009.

PRCEU. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Disponível em: <<https://prceu.usp.br/repositorio/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos/>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

PRIME PubMed | Prediabetes and diabetes among HIV-infected adults in Cameroon.

Disponível em:

<https://news.unboundmedicine.com/medline/citation/26891253/Prediabetes_and_diabetes_among_HIV_infected_adults_in_Cameroon_>. Acesso em: 12 dez. 2021.

PUTIN, E. et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. **Aging**, v. 8, n. 5, p. 1021–1033, maio 2016.

RAJASURIAR, R. et al. Integrative biomarkers of biologic aging in HIV. **AIDS (London, England)**, v. 33, n. 2, p. 345–347, 1 fev. 2019.

RINALDI, S. et al. Paradoxical aging in HIV: immune senescence of B Cells is most prominent in young age. **Aging**, v. 9, n. 4, p. 1307–1325, 27 abr. 2017.

RIST, M. J. et al. Metabolite patterns predicting sex and age in participants of the Karlsruhe Metabolomics and Nutrition (KarMeN) study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0183228, 16 ago. 2017.

RODIER, F.; CAMPISI, J. Four faces of cellular senescence. **The Journal of Cell Biology**, v. 192, n. 4, p. 547–556, 21 fev. 2011.

ROSSI, S. M. G. DE et al. [Impact of antiretroviral therapy under different treatment regimens]. **Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, v. 32, n. 2, p. 117–123, ago. 2012.

SAMAD, F. et al. Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 5, n. 1, 2017.

SANDLER, N. G.; DOUEK, D. C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 9, p. 655–666, set. 2012.

SEGATTO, A. F. M. et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, p. 420–424, 2011.

SILVA, S. P.; MONTEIRO, N. Uso de estatinas e o risco de Diabetes Mellitus tipo 2: Revisão Baseada na Evidência. **Rev. bras. med. fam. comunidade**, p. 1–8, 2016.

SO-ARMAH, K. A. et al. Do Biomarkers of Inflammation, Monocyte Activation, and Altered Coagulation Explain Excess Mortality Between HIV Infected and Uninfected People? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 72, n. 2, p. 206–213, 1 jun. 2016.

SOUZA, E. C. Boletim epidemiológico. In: SOUZA, E. C. et al. (Eds.). . **Guia da Cozinha Segura**. 1. ed. [s.l.] Even3 Publicações, 2021. p. 7–7.

VARDELL, E. Global Health Observatory Data Repository. **Medical Reference Services Quarterly**, v. 39, n. 1, p. 67–74, mar. 2020.

VELLAS, B. et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 15, n. 2, p. 116–122, fev. 1999.

What Is A Standard Drink? | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Disponível em: <<https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink>>. Acesso em: 16 dez. 2021.

WING, E. HIV and aging. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 53, 1 out. 2016.

ZHANG, C.; CUERVO, A. M. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. **Nature Medicine**, v. 14, n. 9, p. 959–965, set. 2008.

ZHAVORONKOV, A. et al. Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives. **Ageing Research Reviews**, v. 49, p. 49–66, jan. 2019.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TCLE)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: **FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM PESSOAS IDOSAS COM HIV**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Isaura Romero Peixoto, com endereço à Rua Aluizio de Azevedo, 103 Santo Amaro, Recife-Pernambuco, CEP: 50.100-90, email: atauisa@hotmail.com.br, fone: (81) 99174 9864//3423 2003 (inclusive ligações a cobrar).

A pesquisa está sob a orientação da Prof^a Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo, fone: (81) 2126 9000, e-mail: helramos@terra.com.br.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com a responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concordar com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem o objetivo de identificar fatores associados ao envelhecimento precoce em pessoas idosas com HIV. Os dados serão coletados através de entrevista com duração média de 40 minutos.

DESCRIÇÃO DA PESQUISA:

Você será convidado para uma consulta clínica com o pesquisador responsável e algumas perguntas serão realizadas para sua caracterização sociodemográfica e saúde geriátrica.

Haverá consulta de dados de atendimentos prévios no seu prontuário, se você concordar. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade.

RISCOS

Os riscos diretos para o voluntário: O risco de constrangimento é relativo a todo estudo feito com seres humanos, mas para minimizar esta possibilidade será realizado um adequado esclarecimento às pessoas idosas e/ou acompanhantes, feito em local reservado, explicando de que se trata a pesquisa e informando sempre que a participação é voluntária, que o mesmo poderá retirar seu consentimento a qualquer momento que desejar, sem prejuízo algum ao seu tratamento, bem como, que as informações serão confidenciais e que a identidade dos participantes nunca será divulgada, ficando estes dados sob a responsabilidade e guarda da pesquisadora responsável. Em caso de interrupção do projeto, as considerações éticas já relatadas serão mantidas.

BENEFÍCIOS

Como benefício indireto o estudo poderá proporcionar visibilidade aos idosos vivendo com HIV, favorecendo melhor preparo dos profissionais de saúde envolvidos no atendimento/acompanhamento desta população e implementação de medidas educativas para este segmento de pessoas idosas.

CONFIDENCIALIDADE

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (questionário e dados do Prontuário do Paciente), ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade de Isaura Roméro Peixoto, no endereço à Rua Aluizio de Azevedo, 103 Santo Amaro, Recife-Pernambuco, CEP: 50.100-90, email:atauisa@hotmail.com.br, fone: (81) 99174 9864//3423 2003), pelo período de mínimo 5 anos.

CUSTOS

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (**Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br**).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar da pesquisa **FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM PESSOAS IDOSAS COM HIV**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

<input type="checkbox"/> Não caminhei		Minuto (s) por dia	
		<input type="checkbox"/> Não sei/ não tenho certeza	
41- Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (por drink eu quero dizer 1/2 cerveja, 1 copo de vinho ou 1 dose de destilado- pinga, whisky, etc) de qualquer tipo de bebida alcoólica?	42- Já houve algum período de sua vida em que em 1 ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool?	43- Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica?	
1.Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (vai para questão 43)	1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não (vai para questão 46)	1.Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (vai para questão 46)	
44- Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica?		45- Nos 3 dias em que você bebeu nos últimos 3 meses, quantos drinks você geralmente tomou em um único dia?(por drink eu quero dizer 1/2 cerveja, 1 copo de vinho ou 1 dose de destilado- pinga, whisky, etc)	
1. Todos os dias 2. Quase todos os dias 3. 3 a 4 dias por semana 4. 1 a 2 dias por semana 5. 2 ou 3 dias por mês 6. 1 vez por mês 7. Menos de 1 vez por mês		<input type="checkbox"/> _____	
46- Você fuma cigarros atualmente?	47- Quantos cigarros você fuma?	48- Com que idade começou a fumar?	
1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Nunca fumou (vai para questão 50) 3.Fumou, mas parou (vai para questão 50) 4.Não informado	1. 1 a 10 cigarros por dia (até meio maço) 2. 11 a 20 cigarros por dia (meio a 1 maço) <input type="checkbox"/> 3.Mais de 20 cigarros por dia (mais de 1 maço) 4.De 1 a 10 cigarros por semana 5.Não sabe informar	<input type="checkbox"/> Anos <input type="checkbox"/> Não sabe informar	
49- Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool?	50- A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores):		
1.Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	1.Abstêmio 2.Bebedor leve (para homem, o produto da questão 41 pela 42 < 21 e para mulher < 14) 3.Bebedor pesado (para homem ≥ 21 e para mulher ≥ 14) .Dependente do álcool (caso tenha respondido sim na questão 46)		
51- Há quanto tempo parou de fumar?	52- Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante sua vida inteira?	53- Você usa outros derivados do tabaco?	54- Qual dos abaixo listados?
1.Meses <input type="checkbox"/> 2.Anos 3.Não sabe informar 4. Nunca parou	1.Entre 1 e 100 cigarros 2.Mais de 100 cigarros 3. Não sei <input type="checkbox"/>	1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não (pula para questão 55) 3. Usou, mas parou	1.Cachimbo <input type="checkbox"/> 2.Charuto <input type="checkbox"/> 3.Fumo de rolo 4.Cigarro de palha 5.Cigarrilha 6. Rapé
Você já experimentou:			
55- Maconha?	56- Cocaina?	57- Crack?	58- Cola?
1.Nunca usei <input type="checkbox"/> 2.Usei alguma vez na vida 3.Não usei no último ano 4. Usei no último ano	1. Nunca usei <input type="checkbox"/> 2. Usei alguma vez na vida 3. Não usei no último ano 4. Usei no último ano	1. Nunca usei <input type="checkbox"/> 2. Usei alguma vez na vida 3. Não usei no último ano 4. Usei no último ano	1. Nunca usei <input type="checkbox"/> 2. Usei alguma vez na vida 3. Não usei no último ano 4. Usei no último ano
59- Faz uso de preservativo nas relações sexuais?			
1.Sempre 2. Às vezes 3. Nunca 4. Não sabe informar <input type="checkbox"/>			

SAÚDE DA PESSOA IDOSA			
V INVENTÁRIO DE DOENÇAS			
Você já foi informado, por profissional de saúde, ter alguma dessas doenças?			
60- Hipertensão arterial 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>	61- Insuficiência cardíaca 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>	62- Doença coronariana 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>	63- Asma 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>
64- DPOC 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>	65- Doença hepática 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>	66- Diabetes 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>	67- Insuficiência renal crônica 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/>
VI DIMENSÃO CLÍNICA (AGA)			
68- Você perde xixi em alguma ocasião (tosse, espirro, bexiga cheia, por exemplo)? 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/> 3.Não sabe informar <input type="checkbox"/>		69- Você perde fezes sem sentir? 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/> 3.Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
70- Você enxerga bem? 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/> 3.Usa lentes corretoras <input type="checkbox"/>		71- Você ouve bem? 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/> 3.Usa Prótese auditiva <input type="checkbox"/>	
72- Você dorme bem? 1.Sim <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 3.Não sabe informar <input type="checkbox"/>		73- Você sofreu queda nos últimos 12 meses? 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não <input type="checkbox"/> 3.Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
74- Quantos medicamentos você toma diariamente? 1.Nenhum <input type="checkbox"/> 2.1 a 3 medicamentos <input type="checkbox"/> 3.≥ 4 <input type="checkbox"/> 4.Não sabe informar <input type="checkbox"/>			
Avaliação da capacidade FUNCIONAL (75) / COGNIÇÃO (76) / NUTRIÇÃO (77)			
75- BARTHEL: _____ (SCORE)			
76- MEEM: _____ (SCORE)			
77-MAN: _____ (SCORE)			
78- Adesão à TARV (Teste de Morisky-Green - uma resposta afirmativa sugere a presença de problema de adesão):			
A) Você, às vezes, se esquece de tomar seus remédios para HIV? Sim () Não ()			
B) Você esquece de tomar seus remédios para HIV na hora indicada? Sim () Não ()			
C) Quando você se sente melhor, você, às vezes, para de tomar seus remédios para HIV? Sim () Não ()			
D) Quando se sente mal com os remédios para HIV, você, às vezes, pára de tomá-los?			
Tem Adesão: 1.Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>			

FICHA DE ATIVIDADE FÍSICA



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

VERSÃO CURTA

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : _____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender quão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

1. Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
2. Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias ____ por SEMANA () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas _____ minutos

Escore: _____

1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente ativo
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente ativo
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito ativo
7	-	-	-	-	5	20	Muito ativo

ESCALAS

◆ AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE

Questionário - Índice de Barthel
<p>1) Como você realiza as suas refeições ?</p> <p>() 10 – Independente. Capaz de comer por si só em tempo razoável. A comida pode ser cozida ou servida por outra pessoa.</p> <p>() 5 – Necessita de ajuda para se cortar a carne, passar a manteiga, porém é capaz de comer sozinho.</p> <p>() 0 – Dependente. Necessita ser alimentado por outra pessoa.</p>
<p>2) Como você toma seu banho ?</p> <p>() 5 – Independente. Capaz de se lavar inteiro , de entrar e sair do banho sem ajuda e de fazê-lo sem que outra pessoa supervisione.</p> <p>() 0 – Dependente. Necessita de algum tipo de ajuda ou supervisão.</p>
<p>3) Como você se veste ? (Parte superior e inferior do corpo)</p> <p>() 10 – Independente. Capaz de vestir- se e despir-se sem ajuda.</p> <p>() 5 – Necessita ajuda. Realiza todas as atividades pessoais sem ajuda mais da metade das tarefas em tempo razoável.</p> <p>() 0 – Dependente. Necessita de alguma ajuda.</p>
<p>4) Como você realiza seus asseios ?</p> <p>() 5 – Independente. Realiza todas as atividades pessoais sem nenhuma ajuda; os componentes necessários podem ser providos por alguma pessoa.</p> <p>() 0 – Dependente. Necessita alguma ajuda.</p>
<p>5) Como é sua evacuação ?</p> <p>() 10- Contínente. Não apresenta episódios de incontinência.</p> <p>() 5 – Acidente ocasional. Menos de uma vez por semana necessita de ajuda para colocar enemas ou supositórios.</p> <p>() 0 – Incontinente. Mais de um episódio semanal.</p>
<p>6) Como é sua micção . Como você a realiza ?</p> <p>() 10 – Contínente. Não apresenta episódios. Capaz de utilizar qualquer dispositivo por si só (sonda , urinol ,garrafa).</p> <p>() 5 – Acidente ocasional. Apresenta no máximo um episódio em 24 horas e requer ajuda para a manipulação de sondas ou de outros dispositivos.</p> <p>() 0 – Incontinente. Mais de um episódio em 24 horas.</p>
<p>7) Como você vai ao banheiro ?</p> <p>() 10 – Independente. Entra e sai sozinho e não necessita de ajuda por parte de outra pessoa.</p> <p>() 5 – Necessita ajuda.Capaz de mover-se com uma pequena ajuda; é capaz de usar o banheiro. Pode limpar-se sozinho.</p> <p>() 0 – Dependente. Incapaz de ter acesso a ele ou de utilizá-lo sem ajuda maior.</p>
<p>8) Como você realiza as suas transferências (cama , poltrona , cadeira de rodas) ?</p> <p>() 15 – Independente. Não requer ajuda para sentar-se ou levantar-se de uma cadeira nem para entrar ou sair da cama.</p> <p>() 10 – Mínima ajuda. Incluindo uma supervisão ou uma pequena ajuda física.</p> <p>() 5 – Grande ajuda. Precisa de uma pessoa forte e treinada.</p> <p>() 0 – Dependente necessita um apoio ou ser levantado por duas pessoas. É incapaz de permanecer sentada.</p>
<p>9) Como você realiza a deambulação (locomoção , caminhar) ?</p> <p>() 15 – Independente. Pode andar 50 metros ou seu equivalente em casa sem ajuda ou supervisão. Pode utilizar qualquer ajuda mecânica exceto andador. Se utilizar uma prótese, pode colocar a prótese nela e tirar sozinha.</p> <p>() 10 – Necessita ajuda. Necessita supervisão ou uma pequena ajuda por parte de outra pessoa ou utiliza andador.</p> <p>() 0 – Dependente. Incapaz de deambular.</p>

10) Como você realiza a subida e descida de escadas ?

10 – Independente. Capaz de subir e descer um piso sem ajuda ou supervisão de outra pessoa.

5 – Necessita ajuda. Necessita ajuda e supervisão.

0 – Dependente. É incapaz de subir e descer degraus.

VALORES :

Severa : < 45 pontos

Grave : 45 – 49 pontos

Moderada : 60 – 80 pontos

Leve : 80 – 100 pontos PONTUAÇÃO TOTAL : _____

♦ AVALIAÇÃO COGNITIVA

MINI – EXAME DO ESTADO MENTAL

(Foistein, Foisten & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

Dia da semana (1 ponto).....()

Dia do mês (1 ponto).....()

Mês (1 ponto).....()

Ano (1 ponto).....()

Hora aproximada (1 ponto).....()

Local específico (andar ou setor) (1 ponto).....()

Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto).....()

Cidade (1 ponto).....()

Estado (1 ponto).....()

MEMÓRIA IMEDIATA

Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta.....()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá pergunta-la novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

(100 – 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente

(1 ponto para cada cálculo correto).....()

(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCACÃO

Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente

(1 ponto por palavra).....()

LINGUAGEM

Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....()

Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto).....()

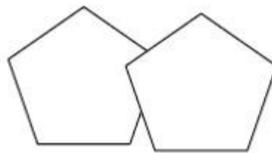
Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão”

(3 pontos).....()

Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto).....()

Escrever uma frase (1 ponto).....()

Copiar um desenho (1 ponto).....()

**ESCORE (_/30)****FRENTE E VERSO**

◆ AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Mini Nutritional Assessment MNA[®]

Nestlé
Nutrition Institute

Apelido:	Nome:			
Sexo:	Idade:	Peso, kg:	Altura, cm:	Data:

Responda à secção "triagem", preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da secção "triagem". Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter a pontuação indicadora de desnutrição.

Triagem		
A Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir? 0 = diminuição grave da ingestão 1 = diminuição moderada da ingestão 2 = sem diminuição da ingestão	<input type="checkbox"/>	
B Perda de peso nos últimos 3 meses 0 = superior a três quilos 1 = não sabe informar 2 = entre um e três quilos 3 = sem perda de peso	<input type="checkbox"/>	
C Mobilidade 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa 2 = normal	<input type="checkbox"/>	
D Passou por algum stress psicológico ou doença aguda nos últimos três meses? 0 = sim 2 = não	<input type="checkbox"/>	
E Problemas neuropsicológicos 0 = demência ou depressão graves 1 = demência ligeira 2 = sem problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>	
F Índice de Massa Corporal = peso em kg / (estatura em m)² 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>	
Pontuação da Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 12-14 pontos: estado nutricional normal 8-11 pontos: sob risco de desnutrição 0-7 pontos: desnutrido Para uma avaliação mas detalhada, continue com as perguntas G-R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Avaliação global		
G O doente vive na sua própria casa (não em instituição geriátrica ou hospital) 1 = sim 0 = não	<input type="checkbox"/>	
H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia? 0 = sim 1 = não	<input type="checkbox"/>	
I Lesões de pele ou escaras? 0 = sim 1 = não	<input type="checkbox"/>	
J Quantas refeições faz por dia? 0 = uma refeição 1 = duas refeições 2 = três refeições	<input type="checkbox"/>	
K O doente consome: • pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)? sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> • duas ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> • carne, peixe ou aves todos os dias? sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 0.0 = nenhuma ou uma resposta «sim» 0.5 = duas respostas «sim» 1.0 = três respostas «sim»	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
L O doente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas? 0 = não 1 = sim	<input type="checkbox"/>	
M Quantos copos de líquidos (água, sumo, café, chá, leite) o doente consome por dia? 0.0 = menos de três copos 0.5 = três a cinco copos 1.0 = mais de cinco copos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
N Modo de se alimentar 0 = não é capaz de se alimentar sozinho 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade	<input type="checkbox"/>	
O O doente acredita ter algum problema nutricional? 0 = acredita estar desnutrido 1 = não sabe dizer 2 = acredita não ter um problema nutricional	<input type="checkbox"/>	
P Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como considera o doente a sua própria saúde? 0.0 = pior 0.5 = não sabe 1.0 = igual 2.0 = melhor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Q Perímetro braquial (PB) em cm 0.0 = PB < 21 0.5 = 21 ≤ PB ≤ 22 1.0 = PB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
R Perímetro da perna (PP) em cm 0 = PP < 31 1 = PP ≥ 31	<input type="checkbox"/>	
Avaliação global (máximo 16 pontos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Pontuação da triagem	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Pontuação total (máximo 30 pontos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Avaliação do Estado Nutricional		
de 24 a 30 pontos	<input type="checkbox"/>	estado nutricional normal
de 17 a 23,5 pontos	<input type="checkbox"/>	sob risco de desnutrição
menos de 17 pontos	<input type="checkbox"/>	desnutrido

References

- Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA[®] - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006; **10**:456-465.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geront*. 2001; **56A**: M366-377
- Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA[®]) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006; **10**:466-487.

© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

© Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M

Para maiores informações: www.mna-elderly.com

2. Instrumento para coleta de dados no prontuário do paciente

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

DOUTORANDA: ISAURA ROMERO PEIXOTO

FATORES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE EM PESSOAS IDOSAS COM HIV, EM RECIFE	
PESQUISA EM PRONTUÁRIO	
PACIENTE:	NO PRONT:
SEXO:	DATA PESQ:
PESO: ESTATURA:	TABAGISMO: SIM () NÃO ()
01- Data do diagnóstico de HIV no prontuário:	
Data: ___/___/_____	<input type="checkbox"/>
2. Sem registro	
02 - Valor atual da carga viral (último 6 meses):	03 - Valor mais elevado da carga viral:
_____cópias/mm3 <input type="checkbox"/>	_____cópias/mm3 <input type="checkbox"/>
Data: ___/___/_____	Data: ___/___/_____
2.Sem registro	2. Sem registro
04- Valor atual da contagem de CD4 (últimos 6 meses):	05- Nadir da contagem de CD4 (últimos 6 meses):
_____cel/mm3 <input type="checkbox"/>	_____cel/mm3 <input type="checkbox"/>
Data: ___/___/_____	Data: ___/___/_____
Sem registro	Sem registro
DADOS DE TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL	
06- EXISTE REGISTRO DE TARV	07- Qual a combinação de classes do esquema atual?
1.Sim <input type="checkbox"/>	1. ITRN + ITRNN <input type="checkbox"/>
2.Não	2. .ITRN + 1IP
	3. ITRN + 1IP/ rit
	4. ITRN + ITRNN + IP
	5. ITRN + ITRNN + IP/rit
	6. ITRN + IP/rit + IF
	7. Outros regimes de TARV
08- HISTÓRICO DE DROGAS ANTI-RETROVIRAIS	

DROGA	1. SIM 2. NÃO	DATA	
		INÍCIO	TÉRMINO
		/ /	/ /
		/ /	/ /
		/ /	/ /
09- HEPATITE C () SIM () NÃO DATA DO EXAME:			
10- CÂNCER () SIM () NÃO TIPO: DATA:			
11- ESCORE DE FRAMINGHAM: _____			
12- USO DE ESTATINA 1.Sim <input type="checkbox"/> 2.Não			
13- EXAMES LABORATORIAIS (DATA: ____/____/____)			
ERITRÓCITOS =		COLESTEROL TOTAL =	
HEMOGLOBINA =		HDL =	
HEMATÓCRITO =		LDL =	
VCM =		TRIGLICERÍDEOS	
CHCM =		SÓDIO =	
PLAQUETAS =		POTÁSSIO =	
GLICOSE =		CÁLCIO =	
URÉIA =		BILIRRUBINA TOTAL =	
CREATININA =		PROTEÍNAS TOTAIS =	
ALBUMINA =			
OBS:			

3. Instrumento para avaliação da idade biológica

AVALIAÇÃO DE IDADE BIOLÓGICA

NOME DO
PACIENTE: _____

SEXO: _____ IDADE: _____ FUMO: _____

PESO: _____

ALTURA: _____

EXAME	VALOR	EXAME	VALOR
01.ALBUMINA		11. HDL	
02.GLICOSE		12. LDL	
03.URÉIA		13. CÁLCIO	
04.COLEST TOTAL		14. POTÁSSIO	
05.PROT TOTAIS		15.HEMATÓCRITO	
06.SÓDIO		16.CHCM	
07.CREATININA		17.VCM	
08. HEMOGLOBINA		18.PLAQUETAS	
09.BILIRRUBINAS		19.ERITRÓCITOS	
10.TRIGLICERÍDEOS			
IDADE CRONOLÓGICA ESTIMADA:			

APÊNDICE C – VERSÃO DO ARTIGO 1 EM INGLÊS

Factors associated with early biological aging in older people with HIV

Abstract

The advances and availability of antiretroviral treatment has enabled a longer life expectancy for the world's HIV population. However, with its chronicity, premature aging challenges the management of people living with HIV. This study, conducted between 2018-2020, aimed to identify an association between risk factors and premature aging, using the biological age estimated by artificial intelligence (AI) based on deep learning (Aging 3.0). This was a cross-sectional, analytical study, involving older people living with HIV (OPLHIV), 66.1% of whom were men. Premature aging was identified in 67.8%. The use of cannabis was more prevalent in the group with biological age greater than chronological age ($p=0.045$) and diabetes in those with biological age less than or equal to chronological age ($p=0.042$). For current and nadir CD4+ cell counts, participants were divided into groups comparing biological age (BA) and chronological age (CA). Just one group presented no premature aging, whereas the group with premature aging was subdivided into BA>CA up to 4 years and BA>CA in 5 or more years. In conclusion, premature aging was present in most of the OPLHIV. The use of cannabis was self-reported in those with higher BAs and those with a lower BA presented a higher prevalence of diabetes. Factors directly linked to HIV infection, lower current and nadir CD4 + counts were associated with premature aging.

Descriptors: Biological age. Aging. HIV. Biomarkers. Artificial intelligence.

Introduction

People infected with the human immunodeficiency virus (HIV) and taking antiretroviral therapy (ART) present with fewer AIDS-related complications. However, they are at high risk of developing pathologies associated with aging, cognitive and functional impairment, and higher mortality rates (Horvath & Levine, 2015). Such evidence suggests that pathways of the aging process may be altered due to the virus and/or its treatment, thereby corroborating with an understanding of how this relationship may help to modify the development of senescence and senility in HIV-infected older people (Rajasuriar, Palmer, Abdel-Mohsen & Kamaruzzaman, 2019).

To affirm that HIV infection is associated with accentuated/accelerated aging, it is essential to understand what normal aging signifies and encounter a way with which to measure it. One feasible way to estimate aging is through biological age (BA), which is understood as the difference between chronological age (CA) and the age predicted by artificial intelligence (AI), and that may extend to more than 15 years in people living with HIV (PLHIV) (Gross et al., 2016).

Understanding the biology and mechanisms of aging in PLHIV requires multidisciplinary approaches due to its complexity, since the concomitance of HIV and aging is considered “medicine of complexity” because it involves two processes unfolding in the same living being and sharing similar pathways: aging (inflamm-aging) and high-impact HIV infection (inflamm-AIDS) (Nasi et al., 2014).

One obstacle for research on human aging is the absence of robust biomarkers. Most of the existing biomarkers (telomere length, DNA methylation, amongst others) are not representative of health as a whole or of individual systems and are not easily measured by known interventions (Putin et al., 2016). From this perspective, AI has contributed to research on aging, using computational approaches adapted as machine learning (ML) and, more recently, deep learning (DL) techniques for estimating biological age in humans (Zhavoronkov et al., 2019).

The AI-based online tool, Aging.AI^{3.0} (Mamoshina et al., 2017), uses routine data from clinical practice and provides an expected age, used in this study to calculate the biological age in older people living with HIV (OPLHIV). Advances in research in this direction will be able to offer assistance for developing new compounds that will improve prognosis, select the most appropriate treatment and enable the identification of geroprotective targets (Zhavoronkov et al., 2019).

Methods

This was a delineation cross-sectional, analytical study that estimated the BA of OPLHIV by comparing it with the CA and researched factors associated with accentuated/accelerated aging. Fifty-nine older people participated, aged 60 years and over, of both sexes, treated at an outpatient clinic for infectious diseases at two public university hospitals in Recife/PE, Brazil, from May/2018 to February/2020. The participants were selected from a convenience sample, according to demand, considering the difficulty of random selection.

The following inclusion criteria were considered: age equal to or greater than 60 years; treated at a specialized outpatient unit at selected tertiary hospitals. Exclusion criteria were cognitive and/or communication impairment, untreated syphilis and neurological sequelae.

A questionnaire was applied in the form of an interview to discover the sociodemographic profile (**personal**: sex, chronological age, self-reported skin colour, fixed partner, education, participant's and family monthly income; **lifestyle habits**: physical activity (we used the IPAQ-8 (Matsudo et al., 2001) classifying an individual as sedentary, insufficiently active, active and very active, whereby we considered the first two options as "no" and the last two as "yes"); alcohol consumption (none, light/heavy/dependent drinker (NIAA / 1995) and for the statistical analysis, none became "no" and the other options "yes"), smoking (ex-smoker, current smoker and never smoked (Ariyothai et al., 2004) where, for the analysis, we considered ex-smoker and current smoker as "yes" and never smoked as "no") and use of cannabis (never used and used at some point during life/for more than a year/in the last year), where for statistical analysis, we designated never used as "no" and other options as "yes". The health items considered for the participants were **comorbidities**: type 2 diabetes (DT2), systemic arterial hypertension (SAH), chronic kidney disease (CKD), disease chronic liver disease (DHC) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD); **geriatric dimension**: urinary and fecal incontinence, visual and auditory deficits, sleep, falling, polypharmacy). To assess cognition, functionality and nutritional status commonly-known instruments were used: the Barthel Index for Basic Activities of Daily Living (BADL), composed of ten functions (feeding, bathing, dressing, grooming, bowel and bladder movements, toilet use, transfer, mobility, stairs), with a score from zero to 100, whereby a total of 100 is considered as independence (Mahoney & Barthel, 1965; Minosso, Amendola, Alvarenga & Oliveira, 2010). For cognitive screening, the Mini Mental State Examination (MMSE) was applied, which has 19 items distributed in the following domains: orientation to time, orientation to place, registration, attention and calculation, recall, language, and visual construction. Due to the influence of schooling, different cut-off points were proposed to minimize this problem: 18/19, for those who were illiterate and 23/24 for individuals with more than 1 year of schooling (Folstein, Folstein & McHugh 1975). For nutritional assessment, the Mini Nutritional Assessment (MAN) was used, the only instrument validated in Brazil for the older population. It is divided into 2 modules: the first focuses on questions from A to F, and may be considered as screening, with 14 being the maximum score. At the

end of this first module, if the score is equal to or greater than 12 points, it will not be necessary to proceed, as the participant will be considered nourished. If it is less than or equal to 11 points, the second module is made up of 12 questions (G to R), with 16 being the maximum score. Hence, ≥ 24 points - normal; 17 to 23.5 points - risk of malnutrition; < 17 points: malnourished (Machado, 2014).

Complementary exam data was collected from medical records (viral load: current and highest load; CD4 + T lymphocyte count: current and nadir; most recent biochemical and haematological measurements, in relation to the interview) and details on ART (start date, number and types of regimens used). The BA acted as an intermediate variable, since it is dependent on sociodemographic variables, lifestyle and ART; and independent regarding comorbidities, the geriatric clinical dimension, geriatric scales and the virological (viral load) and immunological (CD4 lymphocyte count) laboratory tests.

All data were recorded on a form prepared by the researcher and typed into EpiInfo, with double entry validation.

The BA was subsequently estimated using an artificial intelligence algorithm (Mamoshina, 2018) that included 19 laboratory tests (albumin, glucose, urea, total cholesterol, total protein, sodium, creatinine, haemoglobin, total bilirubin, triglycerides, HDL, LDL, calcium, potassium, haemocyte, CHCM, VCM, platelets and erythrocytes), weight, height and information on smoking. The BA is the result obtained from the following mathematical subtraction operation: CA minus age predicted by artificial intelligence. If the result is negative (chronological age is lower than expected), there is early biological aging; conversely, if the result is positive (chronological age is higher than expected), there is no early biological aging.

The research was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center at the Universidade Federal de Pernambuco, under CAAE: 8140161.5.0000.5208.

Results

Fifty-nine older people participated in the study, of whom 39 (66.1%) were men. Forty (67.8%) were aged between 60 and 65 years, 13 (22%) between 66 and 70, and 6 (10.2%) were aged over 70. It was observed that 40 (67.8%) patients presented a $BA > CA$ and the remaining 19 (32.2%) a $BA \leq CA$. Forty percent of the sample declared themselves white and 76% abstained. Seventy-three percent presented a low socioeconomic level and

10% were illiterate, while 34% had received little schooling with up to four years of study. All presented a full capacity for basic activities of daily living (BADL) and the assessment of cognition using the MMSE demonstrated that 92% did presented no cognitive decline. The assessment of nutritional risk through the mini-assessment of nutritional status reported normal nutrition in 81% of the older participants.

Table 1 presents the sociodemographic characteristics with a $BA > CA$ compared to those with a $BA \leq CA$. Chronological age ($p=0.013$) and the use of cannabis ($p=0.045$) presented significant differences between the two groups. Biological aging was more prevalent in the group with the lowest chronological age, particularly in the group between 60-65 years, while the use of cannabis was more prevalent in the group with a biological age greater than the chronological. Smoking was close to significance ($p=0.060$), with a greater tendency to occur in the group with a higher biological age than chronological age. Neither group presented any differences regarding sex, skin colour, having a steady partner, education, monthly and family income, physical activity and alcohol consumption.

Table 1 Characteristics and biological age of the study participants

Characteristics	Classification of Biological Age (dependent variable)		p-value
	BA > CA	BA ≤ CA	
Birth sex			
Male	27(69.2%)	12(30.8%)	0.742 ¹
Chronological age (years)			
60 – 65	31(77.5%)	9(22.5%)	0.013 ²
66 – 70	8(61.5%)	5(38.5%)	
> 70	1(16.7%)	5(83.3%)	
Self-reported skin colour			
White	17(73.9%)	6(26.1%)	0.570 ¹
Black	8(57.1%)	6(42.9%)	
Brown	15(68.2%)	7(31.8%)	
Steady partner			
Yes	14(73.7%)	5(26.3%)	0.505 ¹
No	26(65.0%)	14(35.0%)	
Schooling (years)			
Illiterate	4(66.7%)	2(33.3%)	0.691 ²
1 – 4	12(60.0%)	8(40.0%)	
5 – 8	10(66.7%)	5(33.3%)	
> 8	14(77.8%)	4(22.2%)	
Monthly income of participant			
≤ 1 MS	27(62.8%)	16(37.2%)	0.186 ²
Family income			
≤ 1 MS	14(73.7%)	5(26.3%)	1.000 ²

Physical activity			
No	26(63.4%)	15(36.6%)	0.297 ²
Yes	14(36.6%)	4(63.4%)	
Consumes alcoholic beverages.			
No	29(64.4%)	16(35.6%)	0.713 ²
Yes	11(35.6%)	3(64.4%)	
Smokers			
No	11(52.4%)	10(47.6%)	0.060 ¹
Yes	29(76.3%)	9(23.7%)	
Uses cannabis			
No	32(62.7%)	19(37.3%)	0.045 ²
Yes	8(100.0%)	0(0.0%)	

BA = Biological age; CA = Chronological age; ¹p-value of the Chi-square test for independence ²p-value of the Fisher's exact test

The time since diagnosis of HIV infection was <5 years in 15 (25.4%) participants, up to 10 years in 21 (35.6%) and amongst the remaining 23 (39%), diagnosis had occurred more than 10 years before. Table 2 presents the characteristics of HIV diagnosis and antiretroviral treatment. No differences were found in the time of diagnosis, number of regimens and type of current ART amongst the groups with BA > CA and with BA ≤ CA.

Table 2 Time diagnosing infection, characteristics of antiretrovirals and adherence to treatment and biological age of study participants

Characteristics	Classification of Biological Age (dependent variable)		p-value
	IB > IC	IB ≤ IC	
Time since diagnosis (years)			
≤ 5	9(60.0%)	6(40.0%)	0.558 ²
6 to 10	16(76.2%)	5(23.8%)	
>10	15(65.2%)	8(34.8%)	
Number of regimens used			
1	11(61.1%)	7(38.9%)	0.739 ¹
2	11(73.3%)	4(26.7%)	
≥3	18(68.2%)	8(31.8%)	
Current ART regimen			
NRTI + NNRTI	11(52.4%)	10(47.6%)	0.170 ¹
NRTI + IP	16(76.2%)	5(23.8%)	
Others	13(76.5%)	4(23.5%)	
Use of Protease Inhibitor since diagnosis			
Yes			
No			
Adherence to ART			
Yes	23(62.2%)	14(37.8%)	0.230 ¹
No	17(77.3%)	5(22.7%)	

BA = Biological age; CA = Chronological age; ¹p-value of the Chi-square test for independence ²p-value of the Fisher's exact test

Table 3 presents the comorbidities, syndromes and geriatric scales and compares their distribution between the BA>CA group and the BA≤ CA group. There was a difference only in the presence of diabetes (p=0.042) that occurred in 7 (36.8%) patients with BA≤ CA, and in 5 (12.5%) patients with BA> CA.

Table 3 Chronic diseases, geriatric clinical dimension, scales of functionality, cognition and nutrition and biological age

Characteristics	Classification of Biological Age (independent variable)		p-value
	BA > CA	BA ≤ CA	
Chronic diseases			
Diabetes			
Yes	5(12.5%)	7(36.8%)	0.042 ²
No	35(87.5%)	12(63.2%)	
Arterial Hypertension			
Yes	17(42.5%)	7(36.8%)	0.679 ¹
No	23(57.5%)	12(63.2%)	
Chronic Kidney Disease			
Yes	2(5.0%)	1(5.3%)	1.000 ²
No	38(95.0%)	18(94.7%)	
Chronic Liver Disease			
Yes	1(2.5%)	2(10.5%)	0.240 ²
No	39(97.5%)	17(89.5%)	
Chronic Pulmonary Obstructive Disease			
Yes	3(7.5%)	0(0.0%)	0.544 ²
No	37(92.5%)	19(100.0%)	
Geriatric Syndromes			
Urinary incontinence			
Yes	7(17.5%)	0(0.0%)	0.085 ²
No	33(82.5%)	19(100.0%)	
Bowel incontinence			
Yes	1(2.5%)	0(0.0%)	1.000 ²
No	39(97.1%)	19(100.0%)	
Normal sight			
Yes	9(22.5%)	4(21.1%)	1.000 ²
No	5(12.5%)	3(15.7%)	
Uses glasses/lenses	26(65.0%)	12(63.2%)	
Normal hearing			
Yes	36(90.0%)	18(94.7%)	1.000 ²
No	4(10.0%)	1(5.3%)	
Normal sleep			
Yes	26(65.0%)	14(73.7%)	0.505 ¹
No	14(35.0%)	5(26.3%)	
Falls			
Yes	6(15.0%)	6(31.6%)	0.174 ²
No	34(85.0%)	13(68.4%)	

Number of medications used			
None	16(40.0%)	4(21.1%)	
1 to 3	21(52.5%)	12(63.2%)	0.275 ²
≥ 4	3(7.5%)	3(15.7%)	
Geriatric Scales			
Basic activities of daily life (Barthel)			
Independent	40(100.0%)	19(100.0%)	-
Mini Mental State Examination			
Yes	37(92.5%)	17(89.5%)	0.653 ²
No	3(7.5%)	2(10.5%)	
Mini Nutritional Assessment			
Yes	32(95.0%)	16(84.2%)	0.316 ²
No	2(5.0%)	3(15.8%)	

BA = Biological age; CA = Chronological age; ¹p-value of the Chi-square test for independence ²p-value of the Fisher's exact test

Fifty-four (91.5%) participants presented an undetectable viral load and 43 (72.9%) presented a current CD4 + lymphocyte count >350. In Table 4, patients were divided into three groups: the BA≤CA group (n=15); and biologically older patients (BA>CA), which were divided into 2 subgroups: the first with BA>CA up to 4 years (n=20) and the second with BA>CA of 5 years or more (n=19). The analyses were carried out in two different manners, initially a joint comparison was made between the three groups. In this analysis, there was a difference in the current CD4 + lymphocyte count (p=0.004) and nadir of CD4 + lymphocytes (p=0.002), although there was no difference in the current viral load (p=0.327) or higher viral load (p=0.748) between groups. In a second step, the same groups were compared, two by two. The levels of current viral load or higher viral load remained similar in the comparison between groups. However, the verification of the current CD4 + lymphocyte measurements demonstrated a difference when comparing the groups: BA>CA (up to 4 years) versus BA>CA (5 or more years) (p-value=0.013) and BA>CA (5 or more years) versus BA ≤ CA (p-value=0.017), indicating that patients with lower current CD4 + lymphocyte levels more frequently presented BA>CA (5 or more years). The findings were similar when assessing the CD4 + lymphocyte nadir, demonstrating that the lowest CD4 + lymphocyte nadir occurred in the group with BA>CA (5 years or more) compared to the other two groups.

Table 4. Viral load and CD4 lymphocyte count and biological age of study participants

Assessed fator	Classification of Biological age (independent variable)	Multiple comparisons
----------------	---	----------------------

	BA > CA (≥4 years)	BA > CA (≥5 years)	BA ≤ CA	p-value¹	BA > CA (up to 4 years) X BA > CA (5 years or more)	BA > CA (up to 4 years) X BA ≤ CA	BA > CA (5 years or more) X BA ≤ CA
Current viral load							
< 50 copies/ml	19(95.0%)	20(83.3%)	15(100.0%)				
50-1.000 copies/ml	1(5.0%)	1(4.2%)	0(0.0%)	0.327 ¹	0.303 ¹	1.000 ¹	0.371 ¹
1.000-100.000 copies/ml	0(0.0%)	3(12.5%)	0(0.0%)				
Highest viral load							
< 50 copies/ml	1(5.0%)	1(4.1%)	2(13.3%)				
50-1.000 copies/ml	6(30.0%)	6(25.0%)	2(13.3%)	0.748 ¹	0.746 ¹	0.522 ¹	0.705 ¹
1.000-100.000 copies/ml	8(40.0%)	7(29.2%)	5(33.3%)				
≥ 100.000 copies/ml	5(25.0%)	10(41.7%)	6(40.1%)				
Current CD4							
< 200	0(0.0%)	3(12.5%)	2(13.3%)				
200-350	2(10.0%)	9(37.5%)	0(0.0%)	0.004 ¹	0.013 ¹	0.153 ¹	0.017 ¹
>350	18(90.0%)	12(50.0%)	13(86.7%)				
CD4 NADIR							
< 200	0(0.0%)	4(16.7%)	2(13.3%)				
200-350	2(10.0%)	9(37.5%)	0(0.0%)	0.002 ¹	0.006 ¹	0.153 ¹	0.011 ¹
>350	18(90.0%)	12(45.8%)	13(86.7%)				

¹p-value of the Kruskal-Wallis test. (-) it was not possible to calculate the interquartile range.

Discussion

We compared sociodemographic characteristics, the multidimensionality of aging, the impact of HIV and its treatment on the health of OPLHIV, classified according to biological age. We observed a larger portion of PLHIV with a BA greater than CA, despite a well-controlled disease. The use of cannabis was present in those with higher biological aging and, amongst chronic non-transmissible diseases, DT2 was far more frequent in the group with a lower BA. With factors directly linked to HIV infection, the current and nadir CD4 + counts were shown to be associated with biological aging.

We observed that older people with a lower CA presented greater biological aging. This evidence supports the theory that advancing biological age occurs at the onset of HIV disease, due to acute infection or reaction to drug treatment, and then persists more slowly. Therefore, those with a lower chronological age presented a higher biological age and, conversely, those with a higher birth age presented a shorter distance

between the “two ages” (Gianesin et al., 2016; Guaraldi et al., 2011). In the sociodemographic profile, the use of cannabis was identified only in the group with the highest biological aging. Studies on the impact of cannabis use in PLHIV are still scarce (Kallianpur et al., 2020), although a study carried out in 2018 reported its negative effect on disease progression through mechanisms such as low adherence to ART, a higher incidence of depression and physiological damage such as immunosuppression and neurocognitive dysfunction, with a greater propensity for respiratory infection (Kallianpur et al., 2020), favoring early biological aging.

The prevalence of DT2 in this study was 12.5% and 36.8% in the groups with a higher and lower BA, respectively. Studies have reported an increase in the incidence and prevalence of diabetes amongst HIV-infected individuals. A cohort assessed at two separate moments 10 years apart, identified that a longer duration of HIV status and exposure to ART, were determinants of dysglycemia (Duncan, Goff & Peters, 2018). In our study, the group with the lowest biological aging and the highest frequency of DT2, contained participants who presented a longer period of time since HIV diagnosis and exposure to ART. There are specific risk factors associated with HIV that impair glucose homeostasis, such as the duration of infection, degree of immunosuppression and exposure to ART, but the conventional and modifiable risk factors (positive family history for DT2, obesity, physical inactivity, among others) are more frequent in this group (Pathai et al., 2013).

HIV promotes dysglycemia through autoimmunity, generating anti-DAG antibodies (glutamic acid decarboxylase). Immunosuppression, as evidenced by the lowest current and nadir CD4 +, is related to DT2, while ART, with emphasis on protease inhibitors (PI), increases insulin resistance, reduces insulin secretion, causes dyslipidaemia and lipodystrophy. Current ARTs cause less metabolic toxicity and their early initiation leads to better immunovirological control with a consequent lower incidence of DT2. The relative contribution of each mechanism is unknown (Noubissi, Katte & Sobngwi, 2018). The finding should be noted of autoimmune diabetes at the time of immune restoration, theorizing that recovery of the immune function predisposes to autoimmune disease, similar to type 1 diabetes (Kalra, Kalra, Agrawal & Unnikrishnan, 2011).

The current and nadir CD4 + cell counts were lower in the group with higher biological aging. Chronic HIV may affect the rate of aging at a cell or tissue level, or

body systems within the same organism (De Francesco et al., 2019). In Africa in PLHIV receiving ART and with a suppressed viral load, the biological aging estimated by biomarkers was higher in those with a low current CD4, evidenced by a shorter telomere length (Pathai et al., 2013).

Key elements in the pathophysiology of HIV morbidity and mortality are the activation of coagulation pathways (d-dimer) and inflammation (interleukin 6), with similar behaviour to immunosenescence and inflamed aging. This process leads to a faster course of the disease and a progressive loss of immune capacity as a whole. Once inside the host cell, HIV activates the innate and adaptive immune systems, but the response does not eliminate the virus and viral latency promotes sustained immune activation and progressive immunodeficiency due to high cell turnover, apoptosis and death by activation of immune cells (Franceschi, Garagnani, Parini, Giuliani & Santoro, 2018).

Chronic inflammation starts with a loss of intestinal CD4 + T lymphocytes in the acute stage of infectious disease. These lymphocytes, that express the CCR5 molecule, are rapidly depleted by the virus or apoptosis, favouring the translocation of microbial products for systemic circulation. Translocation creates a response with pro-inflammatory cytokine production (Pathai, Bajillan, Landay & High 2014). Immunosenescence and HIV infection share some characteristics, such as reduced T-cell repertoire, thymic involution, exhaustion of virgin T-cells and, finally, a chronic inflammatory state, called “inflamm-aging” and “inflamm-AIDS”, respectively (Nasi et al, 2014).

ART has reduced morbidity and mortality in people with HIV, with a consequent improvement in quality of life, but it is still unable to normalize systemic immune activation. The response to ART is monitored in practice with CD4 + T-cell counts and viral load, but infammainds, i.e., the expression of activation markers on the surface of T-cells, more accurately predicts the evolution to AIDS and death. In HIV patients, systemic immune activation and CD4 T-cell function are inextricably linked to immunosenescence, in a self-perpetuating cycle (Nasi et al., 2014).

The multiplicative capacity of senescent cells is decreased, which may be evidenced by the telomere shortening, less proliferative capacity in the face of stimuli and the activation of secret proinflammatory pathways. These characteristics are also observed in people infected with HIV. Increased proinflammatory cytokines in HIV

infection, including tumour necrosis factor (TNF) $-\alpha$, interleukin (IL) -1β , and IL-6, are known to play a role in aging. Increased interferon secretion (IFN) $-\alpha$ and reduced IL-2 production are observed in both HIV infection and aging (Sokoya, Steel, Nieuwoudt & Rossouw, 2017).

There are limitations to this study that should be noted. The cross-sectional design can assess associations but prevents causal inference. The small sample size, geographically limited and composed mainly of men, generated results that cannot be generalized for all OPLHIV. As strengths, we cite the fact that the participants were recruited from specialized HIV clinics, and were committed to their treatment, which probably did not distort the sample. Furthermore, by estimating biological age, more reliable than chronological age, had a facilitator: the use of biomarkers used routinely in clinical practice.

In conclusion, our results suggest that OPLHIV experienced early biological aging, as estimated by a set of peripheral blood biomarkers. Those who reported the use of cannabis and with lower current and nadir CD4 cell counts were biologically older, whereas diabetes was expressive in those with a lower biological age, but with a higher calendar age.

Reference

- Horvath, S., & Levine, A. J. (2015). HIV-1 infection accelerates age according to the epigenetic clock. *The Journal of infectious diseases*, 212(10), 1563-1573.
- Rajasuriar, R., Palmer, C., Abdel-Mohsen, M., & Kamaruzzaman, S. B. (2019). Integrative biomarkers of biologic aging in HIV. *Aids*, 33(2), 345-347.
- Gross, A. M., Jaeger, P. A., Kreisberg, J. F., Licon, K., Jepsen, K. L., Khosroheidari, M., ... & Ideker, T. (2016). Methylome-wide analysis of chronic HIV infection reveals five-year increase in biological age and epigenetic targeting of HLA. *Molecular cell*, 62(2), 157-168.
- Nasi, M., Pinti, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Ferraro, D., Mussini, C., & Cossarizza, A. (2014). Aging with HIV infection: a journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunology letters*, 162(1), 329-333.
- Putin, E., Mamoshina, P., Aliper, A., Korzinkin, M., Moskalev, A., Kolosov, A., ... & Zhavoronkov, A. (2016). Deep biomarkers of human aging: application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*, 8(5), 1021.
- Zhavoronkov, A., Mamoshina, P., Vanhaelen, Q., Scheibye-Knudsen, M., Moskalev, A., & Aliper, A. (2019). Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives. *Ageing research reviews*, 49, 49-66.
- Mamoshina, P., Kochetov, K., Putin, E., Cortese, F., Aliper, A., Lee, W. S., ... & Zhavoronkov, A. (2018). Population specific biomarkers of human aging: a big data study using South Korean, Canadian, and Eastern European patient populations. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(11), 1482-1490.
- Matsudo, S., Araújo, T., Matsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., & Oliveira, L. C. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física e Saúde* 2001; 6 (2): 5-18.
- Ariyothai, N., Podhipak, A., Akarasewi, P., Tornee, S., Smithtikarn, S., & Thongprathum, P. (2004). Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults.
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland state medical journal*.

- Minosso, J. S. M., Amendola, F., Alvarenga, M. R. M., & Oliveira, M. A. D. C. (2010). Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatórios. *Acta Paulista de Enfermagem*, 23(2), 218-223.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Machado, R. S. P. (2014) Validade da versão em português na Mini Avaliação Nutricional. Renata Soares Pereira Machado. Tese de Doutorado, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Guaraldi, G., Orlando, G., Zona, S., Menozzi, M., Carli, F., Garlassi, E., ... & Palella, F. (2011). Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases*, 53(11), 1120-1126.
- Gianesin, K., Noguera-Julian, A., Zanchetta, M., Del Bianco, P., Petrara, M. R., Freguja, R., ... & De Rossi, A. (2016). Premature aging and immune senescence in HIV-infected children. *AIDS (London, England)*, 30(9), 1363.
- Duncan, A. D., Goff, L. M., & Peters, B. S. (2018). Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PloS one*, 13(3), e0194199.
- Kalra, S., Kalra, B., Agrawal, N., & Unnikrishnan, A. G. (2011). Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetology & metabolic syndrome*, 3(1), 1-7.
16. Gross A M, Jaeger P A, Kreisberg J F, et al. Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA. *Molecular Cell*. 2016 Apr 21;62:157–168.
- De Francesco, D., Wit, F. W., Bürkle, A., Oehlke, S., Kootstra, N. A., Winston, A., ... & Reiss, P. (2019). Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts?. *AIDS (London, England)*, 33(2), 259.
- Pathai, S., Lawn, S. D., Gilbert, C. E., McGuinness, D., McGlynn, L., Weiss, H. A., ... & Shiels, P. G. (2013). Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: a case–control study. *AIDS (London, England)*, 27(15), 2375.

Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, *14*(10), 576-590.

Pathai, S., Bajillan, H., Landay, A. L., & High, K. P. (2014). Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, *69*(7), 833-842.

Sokoya, T., Steel, H. C., Nieuwoudt, M., & Rossouw, T. M. (2017). HIV as a cause of immune activation and immunosenescence. *Mediators of inflammation*, 2017.

Kallianpur, K. J., Birn, R., Ndhlovu, L. C., Souza, S. A., Mitchell, B., Paul, R., ... & Shikuma, C. M. (2020). Impact of Cannabis Use on Brain Structure and Function in Suppressed HIV Infection. *Journal of behavioral and brain science*, *10*(8), 344.

Noubissi, E. C., Katte, J. C., & Sobngwi, E. (2018). Diabetes and HIV. *Current diabetes reports*, *18*(11), 1-8.

,

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

		UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
---	---	--	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO DA PROGRESSÃO DA PERDA DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE IDOSOS COM E SEM HIV/Aids, EM RECIFE

Pesquisador: ISAURA GUERREIRO ROMERO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81401617.5.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.545.055

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da UFPE pela aluna Isaura Guerreiro Romero, sob a orientação da Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda de Melo

Estudo de coorte prospectiva. A pesquisadora selecionará os grupos de expostos (pessoas vivendo com HIV/Aids) e não expostos (pessoas sem HIV/Aids), de ambos os sexos, no momento do início da investigação e os acompanhará por um período de dois anos a fim de determinar quais dos seus membros desenvolverão o desfecho (comprometimento da capacidade funcional).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a progressão da perda da capacidade funcional do idoso com HIV.

Objetivo Secundário:

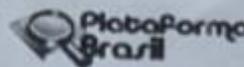
Avaliar a capacidade funcional de idosos com e sem HIV/Aids através da aplicação do Índice de Barthel, em 3 momentos (tempo zero, 1 ano e 2 anos); Comparar a capacidade funcional de idosos com e sem HIV/Aids, com base em registros do Índice de Barthel, ao longo de 2 anos de observação

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Beirro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE **E-mail:** cepccs@ufpe.br
Telefone: (81)2126-8588

Página 01 de 04



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE



Continuação do Parecer: 2.845.055

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco de constrangimento é relativo a todo estudo feito com seres humanos, mas para minimizar esta possibilidade será realizado um adequado esclarecimento aos idosos e/ou acompanhantes, feito em local reservado, explicando de que trata a pesquisa e informando sempre que a participação é voluntária, que o mesmo poderá retirar seu consentimento a qualquer momento que desejar, sem prejuízo algum ao seu tratamento, bem como, que as informações serão confidenciais e que a identidade dos participantes nunca será divulgada, ficando estes dados sob a responsabilidade e guarda da pesquisadora responsável. Em caso de interrupção do projeto, as considerações éticas já relatadas serão mantidas.

Apenas os participantes do grupo 2 serão submetidos a um exame de teste rápido para HIV (vírus da Imunodeficiência Humana) antes de cada uma das três avaliações. O teste rápido será realizado em amostra de sangue coletado por punção digital, ou seja, gota de sangue obtida por punção na polpa de um dedo da mão.

Benefícios:

Com o envelhecimento populacional, a busca pela preservação da funcionalidade do idoso representa um alvo a ser atingido, pois representa inmensuráveis benefícios ao indivíduo idoso, sua família e o país. A identificação de fatores que levam a perda da capacidade funcional permite intervenções precoces que, se não promoverem reversão, contribuirão em identificar o processo. Por outro lado, identificar perda funcional em idoso sem uma causa aparente, será como acender um sinal de alerta para uma busca ativa do que poderia estar levando a ela e este fator, uma vez identificado, poderá ser avaliado quanto a uma possível intervenção (referenciamento para serviço médico especializado) e esclarecimento ao participante e familiar. Assim, este estudo buscará identificar a ocorrência de perda da capacidade funcional relacionada a infecção pelo HIV e se esta, uma vez presente, se comporta de modo mais severo e de curso mais rápido quando comparada a população de idosos sem esta infecção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta desta pesquisa é mensurar a funcionalidade dos idosos vivendo com HIV/Aids através de escala que avalia as atividades básicas da vida diária (Índice de Barthel), comparado a pessoas da mesma faixa etária sem HIV, a fim de verificar se a perda da capacidade funcional na pessoa vivendo com HIV/Aids é mais rápida e mais acentuada comparado com as sem HIV.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta toda a documentação necessária a sua aprovação.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600

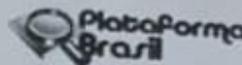
UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepcca@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 2.545.055

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação" pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3. da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b. da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5. da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_963550.pdf	21/12/2017 11:26:34		Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	21/12/2017 11:27:49	ISAURA GUERREIRO	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Continuação do Parecer: 2.545.055

Outros	Usodadedados.jpg	21/12/2017 11:26:45	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	CartadeAnuenciHUOC.png	15/12/2017 09:23:04	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	CartaAnuenciaCorreiaPicanco.png	15/12/2017 09:22:31	ISAURA GUERREIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECEP.doc	15/12/2017 09:21:30	ISAURA GUERREIRO ROMERO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	15/12/2017 09:21:18	ISAURA GUERREIRO ROMERO	Aceito
Outros	Matriculadoutorado.png	01/11/2017 10:04:08	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	Termoconfidencialidade.png	01/11/2017 09:59:25	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	Heloisacurriculumlattes.doc	01/11/2017 09:58:22	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	Isauracurriculumlattes.doc	01/11/2017 09:58:05	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	Cartadeanuenciasame.png	01/11/2017 09:56:52	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	anuenciana1.png	01/11/2017 09:56:25	ISAURA GUERREIRO	Aceito
Outros	Cartadeanuenciahospitaldasclinicas.png	01/11/2017 09:54:50	ISAURA GUERREIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 15 de Março de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE E-mail: cepcos@ufpe.br
 Telefone: (81)2126-8588