

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**MULTIMORBIDADE EM PACIENTES COM HIV ACIMA DOS 50 ANOS DE
IDADE: DESCRIÇÃO DE COMORBIDADES NÃO RELACIONADAS À AIDS EM
UMA COORTE E COMPARAÇÃO COM A POPULAÇÃO GERAL**

RAFAEL AGUIAR MACIEL

Porto Alegre
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**MULTIMORBIDADE EM PACIENTES COM HIV ACIMA DOS 50 ANOS DE
IDADE: DESCRIÇÃO DE COMORBIDADES NÃO RELACIONADAS À AIDS EM
UMA COORTE E COMPARAÇÃO COM A POPULAÇÃO GERAL**

RAFAEL AGUIAR MACIEL

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Sprinz
Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre
2017

CIP - Catalogação na Publicação

Maciel, Rafael Aguiar

Multimorbidade em pacientes com HIV acima dos 50 anos de idade: descrição de comorbidades crônicas não relacionadas à AIDS e comparação com a população geral / Rafael Aguiar Maciel. -- 2017.

56 f.

Orientador: Eduardo Sprinz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. HIV. 2. AIDS. 3. multimorbidade. 4. comorbidades. 5. envelhecimento. I. Sprinz, Eduardo, orient. II. Título.

Agradecimentos

É por dever que, ao final dessa nova etapa, alguns agradecimentos sejam prestados:

Primariamente, à minha mãe por ter sempre me incentivado a estudar e por ter tornado minha vontade de estudar possível. Agradeço o exemplo de força e trabalho, sempre dado de forma prática.

À minha noiva Rebeca por entender o distanciamento em alguns momentos de estudo e por fazer companhia em grande parte deles. Aprendo todos os dias a ser melhor como pessoa e como profissional com sua humanidade, dedicação e amor.

Ao meu orientador Professor Eduardo Sprinz, pela construção conjunta desse trabalho. Agradeço por ser o professor que ensinou o manejo das pessoas vivendo com HIV de uma forma única. Agradeço a passagem do conhecimento acumulado em anos de dedicação ao trabalho com esse grupo de pacientes.

Agradeço à Helena Moreira Klück, aluna do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pelo auxílio nas coletas de dados e pela presteza em ajudar no que foi necessário durante o projeto.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, à UFRGS e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por permitirem e incentivarem a concretização da pesquisa.

Finalmente, agradeço aos pacientes, pois são o principal motivo de nosso trabalho.

RESUMO

Base teórica: A infecção pelo HIV tornou-se uma doença crônica com o uso de terapia antiretroviral combinada, e a expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV aproxima-se da população geral. Entretanto, à medida que a população com HIV envelhece, um número elevado de comorbidades crônicas é descrito.

Objetivo: comparar a prevalência de multimorbidade entre indivíduos HIV-positivos e controles HIV-negativos.

Métodos: Em um estudo transversal, pacientes HIV-positivos com idade superior a 50 anos foram selecionados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pareados a controles da Unidade Básica de Saúde do HCPA. A prevalência de multimorbidade e o número de comorbidades crônicas foi comparada entre os grupos. Um modelo de regressão foi utilizado para analisar fatores associados a ocorrência de multimorbidade na amostra de pacientes com HIV.

Resultados: Foram incluídos 416 pacientes no estudo. A prevalência de multimorbidade foi maior em pacientes com HIV (63% vs 43%, $p < 0.001$). O número médio de comorbidades nos pacientes HIV-positivos e HIV-negativos foi de 2 e 1.4, respectivamente ($p < 0.001$). A quantidade de comorbidades crônicas em pacientes com HIV foi comparável a controles 10 anos mais velhos. Duração de infecção pelo HIV ($p = 0.02$) e de terapia antiretroviral ($p = 0.015$) foram associadas a maior prevalência de multimorbidade, após ajuste para idade.

Conclusão: Demonstramos maior prevalência de multimorbidade em pacientes com HIV. Além disso, as comorbidades estão presentes em pacientes com HIV em idades inferiores em comparação aos controles. Duração da terapia antiretroviral e de infecção pelo HIV estão associadas à ocorrência de multimorbidade. Uma rede de cuidado necessitará ser construída para manejo adequado da população que envelhece com HIV.

Palavras chave: HIV; AIDS; multimorbidade; comorbidades; envelhecimento; Brasil; países em desenvolvimento.

ABSTRACT

Background: HIV became a chronic disease with the use of combined antiretroviral therapy (cART), with life expectancy approaching that of general population. However, as HIV individuals are ageing, a large number of chronic comorbidities are being reported.

Objective: The aim of this study was to compare disease burden between HIV-positive individuals with non-HIV matched controls in Brazil.

Methods: In a cross-sectional study, 1:1 ratio, HIV-positive patients older than 50 years of age were enrolled at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. HIV negative controls were from the Health Basic Unit. Prevalence of multimorbidity and number of non-AIDS related comorbidities were compared between groups. A regression model was used to analyze multimorbidity risk factors in HIV individuals.

Results: A total of 416 individuals were recruited. Multimorbidity prevalence was higher in HIV-positive patients (63% vs 43%, $p < 0.001$). The mean number of comorbidities in HIV population and in HIV-negative controls was 2 and 1.4, respectively ($p < 0.001$). Disease burden in HIV patients was comparable to that of patients 10 years older in the control group. After adjusting for age, duration of HIV infection ($p = 0.02$) and time on ART ($p = 0.015$) were associated with greater prevalence of multimorbidity in HIV-positive individuals.

Conclusion: We demonstrate a high multimorbidity prevalence in HIV-positive patients. Furthermore, these comorbidities were present at younger age compared to non-HIV controls. Length of cART exposure and duration of HIV infection were associated with multimorbidity in HIV individuals. The world will need to construct a network to deal with the ageing of HIV population.

Key words: HIV; AIDS; multimorbidity; comorbidities; ageing; Brazil; developing countries.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia para busca de informações

Figura 2: Marco conceitual: desenvolvimento de multimorbidade em pessoas vivendo com HIV

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Multimorbidade em pessoas vivendo com HIV – resumo das prevalências descritas na literatura

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEhIV: *AGEhiv cohort study: comorbidity and ageing with HIV*

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

CD4+: linfócitos T CD4+CD8: linfócitos T CD8+

COCOMO: *Copenhagen Comorbidity in HIV-infection*

CXCL10: *C-X-C motif chemokine ligand 10*

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IL-6: interleucina 6

LPS: lipopolissacarídeo

MDRD: modificação de dieta em doença renal

MM: multimorbidade

PVHA: pessoas vivendo com HIV/AIDS

sCD14: *soluble CD14*

sCD163: *soluble CD163*

sICAM-1: *intercelular adesion molecule 1*

sVCAM-1: *soluble vascular adesion molecule 1*

TARV: terapia antiretroviral

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1. Estratégias para busca de informações.....	12
2.2 Revisão da literatura.....	13
2.2.1 MODIFICAÇÕES NA EPIDEMIA.....	13
2.2.2 FATORES DE RISCO PARA COMORBIDADES.....	14
2.2.3 PARTICULARIDADES DA POPULAÇÃO HIV.....	15
2.2.4 MULTIMORBIDADE.....	18
2.2.5 ESTUDOS DESCRITIVOS DA PREVALÊNCIA DE MULTIMORBIDADE.....	19
2.2.6 PAÍSES DESENVOLVIDOS.....	19
2.2.7 PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO E SUBDESENVOLVIDOS.....	20
2.2.8 ESTUDOS COMPARATIVOS DE MULTIMORBIDADE.....	23
2.2.9 CONCLUSÃO.....	24
3. MARCO CONCEITUAL.....	26
4. JUSTIFICATIVA.....	27
5. OBJETIVOS.....	28
5.1. Objetivo principal:.....	28
5.2. Objetivos secundários:.....	28
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
7. ARTIGO.....	35
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornou-se uma doença crônica após o advento da terapia antirretroviral (TARV) e, atualmente, a expectativa de vida em pessoas vivendo com HIV (PVHA) aproxima-se da observada na população geral. Como resultado, ocorre progressivamente um aumento do número de indivíduos HIV-positivos com idade superior a 50 anos, não só pela maior longevidade, mas também pelo número elevado de indivíduos que adquirem o HIV após essa idade.

Entretanto, à medida que a população de pacientes com HIV envelhece, tem sido descrita uma taxa elevada de comorbidades crônicas não associadas ao HIV, o que interfere diretamente no manejo desses pacientes. Em países desenvolvidos, com acesso universal à TARV, as comorbidades crônicas tem mostrado prevalência superior em pacientes HIV positivos quando comparados a controles sem o HIV. Múltiplos mecanismos explicam esse fenômeno: estado inflamatório crônico relacionado à infecção viral, toxicidade dos antirretrovirais e fatores de risco tradicionais para doenças crônicas, como tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas.

Nesse contexto, também tem sido estudada a prevalência de multimorbidade, que é definida como a presença de pelo menos duas comorbidades crônicas em um mesmo paciente. A multimorbidade, que é um fator de risco para piores desfechos clínicos, apresenta taxas variáveis em estudos com PVHA, mas em estudos comparativos tem mostrado prevalência superior à população geral.

Em países em desenvolvimento, o tema das comorbidades crônicas em pacientes com HIV ainda é incipiente, com poucos dados publicados e ausência de estudos comparativos com a população em geral. Existe a necessidade de descrição do padrão de morbidade nesse cenário para adequado planejamento do cuidado aos pacientes. O cuidado crônico de pacientes com HIV passará do controle de replicação viral para tratamento crônico e prevenção de comorbidades.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para busca de informações

Esta revisão de literatura foi realizada buscando informações sobre acúmulo de comorbidades crônicas (multimorbidade) em pacientes com HIV, excetuando trabalhos focados na descrição de doenças psiquiátricas e/ou infecciosas, exclusivamente. Artigos descritivos sobre o tema foram incluídos, assim como artigos que procuraram comparar o acúmulo de comorbidades em pessoas vivendo com HIV e a população geral. Também, artigos que objetivaram descrever a fisiopatologia das comorbidades, seus fatores de risco e estratégias para o cuidado crônico a esses pacientes foram selecionados. (Figura 1)

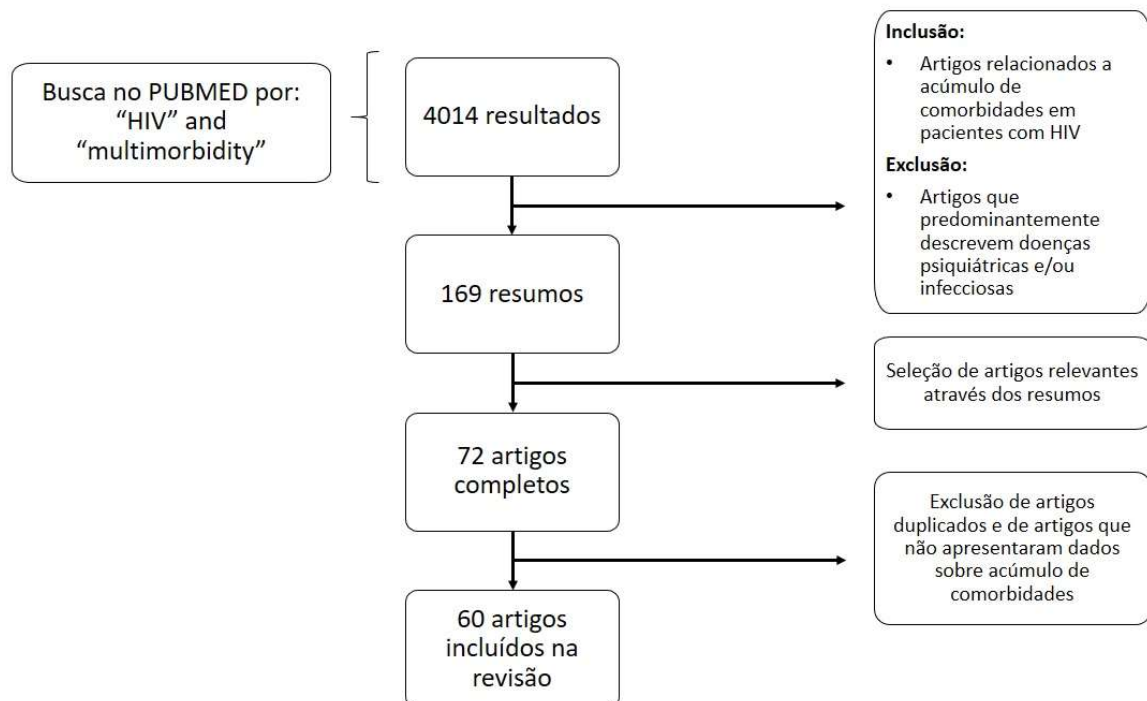


Figura 1 - Estratégia para busca de informações

2.2 Revisão da literatura

2.2.1 MODIFICAÇÕES NA EPIDEMIA

Como resultado da terapia antirretroviral eficaz, o aumento da sobrevivência das PVHA tem sido observado e, com ele, uma intersecção entre as epidemias do HIV e do envelhecimento populacional. Avaliação recente multicêntrica envolvendo 18 coortes de pacientes com HIV na Europa e Estados Unidos mostra diminuição progressiva da mortalidade de acordo com ano de início de terapia antirretroviral. Em comparação com indivíduos que iniciaram TARV entre os anos de 2000 e 2003, PVHA que iniciaram tratamento entre 2008 e 2010 apresentam diminuição de 20% na mortalidade. O mesmo trabalho envolvendo 153 813 pessoas-ano de seguimento demonstra aumento na expectativa de vida progressiva entre PVHA que iniciaram ARV entre os anos de 1996 e 2010. (1)

A idade média das coortes de acompanhamento de PVHA aumenta em virtude da diminuição da mortalidade. Numa coorte holandesa de pacientes com HIV, uma previsão realizada mostra que a mediana de idade aumentará de 43 anos em 2010 para 56 anos em 2030. Além disso, a proporção de pacientes com idade superior a 50 anos aumentará de 28% para 73% no mesmo período nessa coorte. (2) Da mesma forma, nos Estados Unidos estima-se um aumento da proporção de indivíduos HIV-positivos com 50 anos ou mais na epidemia de 33% para 50% entre 2009 e 2020, com a maioria de diagnósticos novos de HIV ocorrendo na faixa etária acima dos 50 anos no ano de 2020. (3) Na África do Sul, estima-se aumento da prevalência de HIV em indivíduos acima dos 50 anos de 9% para 17% entre 2010 e 2040. (4). No Brasil, nos últimos dez anos, observa-se um aumento da taxa de detecção de HIV em homens com 60 anos ou mais e, entre as mulheres, observa-se que, a taxa de detecção aumentou na faixa etária superior a 55 anos.

As causas de internação hospitalar e mortalidade em indivíduos com HIV também se modificaram após introdução da TARV. Estudos longitudinais mostram diminuição da proporção de internações relacionadas à AIDS em pacientes HIV-positivos. (5) Uma metanálise recente de 106 coortes representativas de todas as regiões do mundo mostra ainda predominância das causas relacionadas à AIDS, porém, em locais de acesso mais consolidado à TARV, como América do Norte e Europa, as causas não relacionadas à AIDS já são mais frequentes. (5) Com relação às causas de mortalidade, os dados seguem a mesma tendência,

com predomínio das causas não infecciosas de mortalidade em países desenvolvidos e de mortalidade relacionada à AIDS em países da África subsaariana. Países emergentes, como a China, são exemplos de transição epidemiológica, mostrando progressiva diminuição da mortalidade por AIDS e aumento das causas não infecciosas com o decorrer do tempo. (6) No Brasil, as causas não relacionadas à AIDS também aumentaram em proporção, conforme dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade. (7)

Subgrupos de pacientes com a infecção pelo HIV bem controlada, que iniciam tratamento precocemente apresentam expectativa de vida normal, de acordo com estimativas mais recentes. (1) Entretanto, a modificação na epidemia ainda não equiparou a expectativa de vida das PVHA de uma forma global à dos pacientes HIV-negativos. Mesmo quando analisados apenas pacientes com HIV sem doença oportunista, a expectativa de vida das PVHA é menor. (8) Os fatores de risco tradicionais para mortalidade nessa população, como imunodepressão, ainda são relevantes, porém a contribuição das comorbidades crônicas não infecciosas na mortalidade tem se mostrado cada vez mais importante. (9) Como contribuinte, indivíduos que envelhecem com HIV apresentam um acúmulo maior e mais precoce de comorbidades crônicas, fato cujos fatores causais ainda estão em investigação. (10) Em suma, o tratamento antiretroviral provocou modificações na epidemia do HIV, com transição das causas de morbimortalidade: das relacionadas à AIDS para as comorbidade crônicas. Entretanto, a expectativa de vida, quando consideradas todas as pessoas HIV-positivas, permanece inferior à da população em geral. O adequado conhecimento das comorbidades crônicas em indivíduos com HIV é necessário para manutenção das melhorias no cuidado dessa população alcançados com a terapia antirretroviral. (11)

2.2.2 FATORES DE RISCO PARA COMORBIDADES

Estima-se que em países desenvolvidos, no ano de 2030, apenas 16% das PVHA não apresentará nenhuma comorbidade da lista de diabetes, hipertensão, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, dislipidemia, doença renal crônica, osteoporose e neoplasia. (2) As evidências em relação a comorbidades crônicas em PVHA vem, em sua maioria, de análise retrospectiva das coortes. No entanto, alguns grupos de pesquisadores já iniciaram pesquisas prospectivas com a finalidade de descrever, com bom rigor metodológico, as comorbidades crônicas e suas causas. Na coorte dinamarquesa, o estudo COCOMO

(*Copenhagen Comorbidity in HIV-infection*), com 10 anos de seguimento planejado, teve início em 2015, com o objetivo de estudar acometimento das PVHA por doenças hepática, cardiovascular e pulmonar. (12) Da mesma forma, em 2010, foi implementado na Holanda o estudo AGEhIV que tem por objetivo comparar a prevalência, incidência e fatores de risco para doenças crônicas não infecciosas entre a população geral e a coorte holandesa de indivíduos com HIV. (13)

Existe efeito aditivo, nas PVHA, entre o envelhecimento e os fatores de risco tradicionais no desenvolvimento das comorbidades. A síndrome metabólica, marcador de risco aumentado de doença cardiovascular, é relatada como frequente em indivíduos com HIV, com taxas que variam de 7-52%. Nesses indivíduos, quase a totalidade (>90%) apresenta hipertensão arterial sistêmica como um dos critérios diagnósticos. (14) O tabagismo, outro fator de risco tradicional para doença cardiovascular, também já foi avaliado e descrito como fator de risco independente do HIV no desenvolvimento de doença cardiovascular (15)

Coortes em países menos desenvolvidos já mostram que com a diminuição de mortalidade relacionada à introdução da TARV, esses fatores de risco também se acumulam em pessoas vivendo mais tempo com HIV. Na República Dominicana, onde apenas 50% das PVHA possui acesso à TARV através do sistema público, a incidência de obesidade e de risco cardiovascular estimado pelo escore de Framingham elevou-se após início de terapia antirretroviral em uma coorte prospectiva. (16) Na Tanzânia, pacientes com HIV em uso de TARV já apresentam idade média superior aos indivíduos que não estão em uso, e foi demonstrado que os indivíduos com acesso à terapia antirretroviral desenvolvem mais sobrepeso e alterações lipídicas. (17) A combinação dos fatores de risco tradicionais e do envelhecimento levará a um elevado número de comorbidades em PVHA. (18) Além disso, a interação de processos fisiopatológicos do HIV com os fatores de risco tradicionais para doenças crônicas torna a população de indivíduos vivendo com HIV como particular nesse contexto.

2.2.3 PARTICULARIDADES DA INFECÇÃO PELO HIV

O desenvolvimento das patologias crônicas não infecciosas é resultado de múltiplos fatores conjuntos. As particularidades dos pacientes HIV-positivos estão relacionadas, entre outras, ao vírus propriamente dito, à inflamação crônica resultante da infecção, à disfunção imune e à toxicidade da terapia antirretroviral.

Alterações induzidas pela infecção crônica pelo HIV

A importância direta da replicação viral no risco de comorbidades em PVHA é conhecido. Uma estratégia de tratamento com supressão de replicação viral contínua foi comparada com interrupções periódicas de tratamento antirretroviral. Neste último grupo, houve período maior de viremia detectável e maior decréscimo das contagens de CD4+. O grupo com viremia detectável por maior tempo apresentou risco aumentado de mortalidade geral, doença renal, hepática e cardiovascular. (19)

Marcadores bioquímicos que se elevam na infecção pelo HIV também são utilizados para prever maior risco de doenças crônicas. A elevação dos marcadores sVCAM-1 e sICAM-1 está associada ao desenvolvimento de doença cardiovascular e é mais acentuada na população HIV-positiva. A citocina CXCL10 está relacionada a maior risco de doença neurológica devido seu potencial neurotóxico. Esta também está elevada em pacientes com HIV em comparação a controles HIV-negativo. (20)

Parte desse aumento de risco de comorbidades é atribuído ao dano em mucosa intestinal ocasionado pelo HIV. É possível medir esse dano através da presença de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos na circulação sanguínea. Este marcador também está elevado em comparação à população geral e é responsável por ativação imune induzida pelo HIV. (20)

Inflamação crônica e imunodepressão

Marcadores de inflamação crônica e ativação imune estão elevados em indivíduos HIV quando comparados à população geral e também estão associados a surgimentos de patologias crônicas. (21) Como exemplo, os níveis de sCD14, de proteína C reativa, interleucina 6 (IL-6), D-dímeros e fibrinogênio foram comparados entre pacientes com e sem HIV e mostraram-se superiores no primeiro grupo. (13) A presença de menor número de células T *naïve*, maior ativação de células T e maior número de linfócitos T terminalmente diferenciados associa-se a maior número de comorbidades crônicas. Tais alterações são marcadores de ativação imune e de senescência do sistema imune celular (22) Outro marcador de ativação imune que vem sendo utilizado, a inversão do índice CD4/CD8, já foi associado a maior risco de doença cardiovascular (23), eventos clínicos não associados à AIDS e mortalidade. (24)

Existe relação inversa entre a elevação dos marcadores inflamatórios e a imunodepressão relacionada ao HIV, ou seja, quanto menores as contagens de linfócitos T CD4+, maiores são os níveis observados de inflamação. Também os marcadores de senescência

do sistema imune estão inversamente correlacionados à imunodepressão.(20) Em estudos com desfechos clínicos, a imunodepressão está relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas.(25-27) Quanto maior o tempo que um indivíduo mantém a contagem de CD4 inferior a 200 células/ μ L, maior seu risco de acumular comorbidades.(13) A apresentação tardia, ou seja, início de tratamento em indivíduos com contagens CD4 inferiores a 350 células/ μ L, também aumenta o risco de doenças crônicas não infecciosas (25) e, história de nadir < 200 células/ μ L já foi estudada como fator de risco para doença óssea e renal (27). Além disso, indivíduos que apesar da supressão virológica, permanecem com contagens de CD4 < 200 células/ μ L, também apresentam excesso de risco de doenças crônicas. (28) O reconhecimento da infecção precocemente e início de tratamento antes de instalada a imunodepressão é uma estratégia possível para diminuir acúmulo de comorbidades.

Envelhecimento acelerado

O envelhecimento é um processo natural proveniente do acúmulo de disfunções orgânicas. (21) A observação de que alguns processos comuns do envelhecimento do organismo estão presentes como parte da fisiopatologia do HIV originou a hipótese de envelhecimento acelerado. (29) Estudos com marcadores de envelhecimento celular corroboram essa teoria. A elevação do sCD163, que está associada à ativação de monócitos, foi estudada em PVHA e correlacionada com maior incidência de doença renal, pulmonar e hepática. (30) A observação de que a elevação desse marcador também se associa à diminuição do comprimento dos telômeros sugere que as patologias associadas à idade possam se desenvolver mais precocemente em indivíduos com HIV. (30)

Alguns dados de estudos clínicos reforçam o surgimento mais precoce das patologias não infecciosas na população HIV. Quando comparado, o número de comorbidades crônicas em pacientes com HIV assemelha-se ao de indivíduos 5 anos mais velhos na população geral. (13) Além disso, indivíduos que adquirem a infecção pelo HIV em idade mais avançada tem menor probabilidade de apresentar comorbidades em relação a indivíduos que adquirem o HIV em idade mais precoces e envelhecem sendo portadores do vírus. (31)

2.2.4 MULTIMORBIDADE

As consequências do acúmulo maior e mais precoce de comorbidades em indivíduos com HIV são várias. Existe evidência de que um maior número de comorbidades diminui a qualidade de vida (32, 33), diminui capacidade física (34), causa atraso no início de terapia antirretroviral (3) e aumenta a taxa de desemprego em PVHA. (35) Isso deve ser levado em conta na organização dos serviços que prestam assistência em larga escala a PVHA. O tratamento ideal passa do atendimento de intercorrências relacionadas à AIDS para adequação dos serviços ao atendimento amplo do indivíduo com múltiplas comorbidades. (36)

A cascata de cuidados do HIV, que tem como bases o diagnóstico dos casos, retenção dos pacientes ao cuidado crônico e controle adequado da replicação viral também necessitará adaptação para o cuidado crônico das comorbidades. (36) Indivíduos com maior retenção nos sistemas de saúde tendem a ter maior número de comorbidades. (37) Esse acúmulo de comorbidades provavelmente não tem relação causal com a retenção, mas sim com fatores relacionados ao desenvolvimento de comorbidades que são cumulativos, como o tempo de infecção pelo HIV e o tempo de terapia antirretroviral. O primeiro está associado aos efeitos da inflamação crônica por longos períodos e o segundo à toxicidade cumulativa das medicações antirretrovirais utilizadas nessas coortes durante o período avaliado. (38)

A ocorrência de múltiplas comorbidades em um mesmo indivíduo é denominada multimorbidade e recebeu atenção em estudos envolvendo PVHA recentemente. A definição ainda não é padronizada, mas a maioria dos autores a define como a presença de duas ou mais comorbidades em um mesmo indivíduo. (39) De forma geral, a multimorbidade é o acúmulo de alterações em múltiplos sistemas do organismo, o que contribui para vulnerabilidade individual e complexidade no cuidado. Existe uma associação entre multimorbidade e mortalidade, tendo em vista que as mesmas ferramentas que identificam os indivíduos com risco da primeira predizem um risco maior de mortalidade. (40)

O estudo da multimorbidade em indivíduos com HIV é necessário para planejamento do cuidado e formulação de medidas preventivas. (41) Muitos estudos descritivos já foram publicados com variáveis taxas de prevalência. Outros estudos buscaram comparar a prevalência entre PVHA e a população em geral. A magnitude da diferença varia de acordo com a definição de multimorbidade empregada e pela escolha de grupo controle. (42)

2.2.5 ESTUDOS DESCRITIVOS DA PREVALÊNCIA DE MULTIMORBIDADE

Múltiplos estudos procuraram descrever a prevalência de multimorbidade. Outros, descrevem o número de comorbidades crônicas nas coortes de PVHA, possibilitando o cálculo de prevalência de multimorbidade, de acordo com a definição de presença de pelo menos duas comorbidades crônicas em um mesmo paciente (Tabela 1).

As taxas são variáveis entre os estudos por alguns motivos. Primeiro, alguns autores estudam apenas a faixa etária de PVHA relacionada ao envelhecimento da epidemia, acima dos 50 ou 60 anos. (43) Outros autores, descrevem resultados na faixa de adultos, definida como acima dos 18 anos. Segundo, a frequência com que as comorbidades são pesquisadas em pacientes individuais ainda varia entre os centros. (44) Além disso, apesar de a maioria dos autores definir multimorbidade como a presença de pelo menos duas comorbidades em um mesmo paciente (39), a escolha das comorbidades pesquisadas varia bastante de acordo com o estudo.

2.2.6 PAÍSES DESENVOLVIDOS

Inglaterra

Um estudo unicêntrico mostra que 61% dos pacientes possuem pelo menos duas comorbidades crônicas auto relatadas. Esse trabalho incluiu apenas pacientes com mais de 50 anos, os quais responderam questionários sobre a presença de 15 comorbidades diferentes. Multimorbidade foi definida como a presença de pelo menos duas comorbidades. O tempo de TARV foi associado à ocorrência de multimorbidade, assim como idade e tempo de infecção pelo HIV. (45)

Austrália

Em uma coorte apenas com pacientes do sexo masculino, onde em torno de 50% dos pacientes apresenta idade superior a 50 anos, um estudo transversal pesquisou a presença de doença metabólica, cardiovascular, renal, hepática e de neoplasia. Nesse estudo, a prevalência de multimorbidade foi de 27% nos pacientes entre 51 e 60 anos e, de 45% em pacientes acima dos 60 anos. Quando estudados os pacientes acima dos 50 anos, a prevalência foi de 33%. (46)

França

Os dados provenientes da avaliação de comorbidades em 23 683 pacientes de 11 centros franceses mostram prevalência de multimorbidade de 29%, nos pacientes acima dos 50 anos. Quando analisado o subgrupo com maior tempo de infecção pelo HIV (mediana de 22 anos) e de TARV (mediana de 16 anos), a prevalência de multimorbidade é de 32.6%. Esta taxa é superior à relatada em pacientes com mais de 50 anos, mas com duração de infecção pelo HIV menor que 10 anos (25.1%) e, também, à relatada em paciente com menos de 50 anos (9.7%). (47)

Estados Unidos

Em um centro de referência com atendimento multiprofissional a pacientes com HIV, a prevalência descrita de multimorbidade é de 31% em pacientes acima dos 18 anos. A média de idade desses pacientes é de 38 anos e a multimorbidade não foi avaliada nas diferentes faixas etárias. As comorbidades pesquisadas foram neoplasia, doença renal, doença cardiovascular, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, depressão e hepatite C. (48)

2.2.7 PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO E SUBDESENVOLVIDOS

África do Sul

Uma avaliação do envelhecimento de PVHA pesquisou a presença de comorbidades através de perguntas abertas aos pacientes sobre qual patologia crônica possuem. A prevalência de multimorbidade acima dos 50 anos é de 29.6% e foi superior à descrita em pacientes entre 18 e 49 anos. Nos pacientes com maior número de comorbidades, a força de preensão palmar está diminuída, o que pode denotar maior risco de fragilidade nesses pacientes. As comorbidades crônicas relatadas com maior frequência são hipertensão, artrite, acidente vascular encefálico, angina, diabetes, asma e depressão. (4)

Zimbábue

Um estudo descritivo em PVHA acima dos 18 anos, com mediana de idade de 42 anos, mostrou uma prevalência de multimorbidade de 4.5%. Em análise dos pacientes acima de 55 anos, a prevalência foi de 16.4%. Tempo de tratamento com antirretrovirais superior a 7 anos foi identificado como fator de risco para multimorbidade. (49)

Taiwan

Em um hospital universitário, a multimorbidade em PVHA acima dos 50 anos é de 30.6%. Nesse centro, as comorbidades avaliadas foram hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, dislipidemia, osteoporose, neoplasias e hepatites virais. Com exceção das hepatites virais, todas as patologias são relatadas com maior frequência em indivíduos acima dos 50 anos em comparação com um grupo controle de PVHA entre 40 e 50 anos, do mesmo centro. Isso corrobora a importância do envelhecimento dos pacientes no desenvolvimento das comorbidades. Além da idade, o tempo de terapia antiretroviral foi associado a maior prevalência de multimorbidade. (50)

Brasil

Apenas um estudo descritivo unicêntrico procurou descrever o padrão de morbidade em pacientes com HIV. A prevalência de multimorbidade foi em torno de 38% nas PVHA acima dos 50 anos. Como característica, 20% dos pacientes em acompanhamento nesse centro apresentavam idade superior a 50 anos, e o tempo médio de uso de terapia antiretroviral nos pacientes acima de 50 anos foi de 10 anos, taxas inferiores às descritas nas coortes da Europa e Estados Unidos. Por outro lado, esses números encontram-se na transição entre as médias referidas no trabalho sobre comorbidades na África Subsaariana e a dos países desenvolvidos. (51)

A comparação entre esses estudos é complexa devido à heterogeneidade das populações incluídas e às diferentes patologias pesquisadas em cada trabalho. Em diferentes populações, há variação da exposição a fatores de risco, do nível socioeconômico, de tempo e tipo de exposição aos antirretrovirais. Portanto, podem variar as comorbidades que se acumulam na função da variação desses fatores (52) No entanto, existe consenso em relatar acúmulo de comorbidades nas coortes de acompanhamento mais longo de PVHA em TARV (53). A idade é citada universalmente como fator de risco para desenvolvimento da multimorbidade. (54)

Em virtude das diferenças metodológicas e regionais, além da dificuldade em comparar os estudos descritivos entre si, trabalhos que comparam a população HIV com a população geral, com controles adequados (42), podem trazer informações relevantes em relação à magnitude da multimorbidade em PVHA. (52)

Tabela 1: Multimorbidade (MM) em pessoas vivendo com HIV – resumo das prevalências descritas na literatura

Autor	País	Ano	Desenho	Definição de MM	Prevalência de MM	Faixa etária
Patel R (45)	Inglaterra	2015	Transversal	≥2 comorbidades	61%	≥ 50 anos
Wu P (50)	Taiwan	2014	Transversal	≥2 comorbidades	30.6%	≥ 50 anos
Furuya-Kanamori L (46)	Austrália	2013	Retrospectivo	≥2 comorbidades	41%	≥ 50 anos
Torres TS (51)	Brasil	2013	Retrospectivo	≥2 comorbidades	38%	≥ 50 anos
Cuzin L (47)	França	2017	Prospectivo	≥2 comorbidades	29%	≥ 50 anos
Negin J (4)	África do Sul	2012	Transversal	≥2 comorbidades	29.6%	≥ 50 anos
Guaraldi G (55)	Itália	2011	Retrospectivo	≥2 comorbidades	26%	≥ 50 anos
Magodoro IM (49)	Zimbábue	2016	Transversal	≥2 comorbidades	4.6%	≥ 18 anos
Kendall CE (56)	Canadá	2014	Transversal	≥2 comorbidades	10.8%	≥ 18 anos
Goulet JL (52)	Estados Unidos	2007	Retrospectivo	Doença somática + uso de substância + doença psiquiátrica	5%	≥ 18 anos
Crawford T (48)	Estados Unidos	2013	Retrospectivo	≥2 comorbidades	31%	≥ 18 anos
Hasse B (15)	Suíça	2015	Prospectivo	≥2 comorbidades	27%	≥ 35 anos

2.2.8 ESTUDOS COMPARATIVOS DE MULTIMORBIDADE

Alguns estudos comparam a prevalência de multimorbidade entre PVHA e indivíduos sem HIV e, neste ponto, os dados provêm exclusivamente de estudos em países desenvolvidos. A escolha do grupo controle é fator primordial nos resultados. A população de indivíduos com HIV difere da população em geral com relação a idade e exposição a fatores de risco. Idealmente, o grupo controle deve ter variáveis sociais e demográficas semelhantes aos pacientes com HIV incluídos. (42)

Itália

Em comparação de indivíduos com HIV, que estavam em acompanhamento em um centro de referência, com indivíduos da população geral, as prevalências de multimorbidade encontradas foram 29% e 9%, respectivamente, na faixa etária acima dos 50 anos. Os pacientes do grupo com HIV estavam, em grande parte, em acompanhamento superior a 10 anos (mediana = 16 anos) e apresentavam mediana de nadir de CD4 de 170 células/ μ l. O grupo controle é proveniente de uma base de dados da população geral, baseado em atendimentos em serviços de saúde. (55)

Canadá

Um estudo comparativo representativo da população adulta de Ontário, mostra prevalência de multimorbidade de 10% em pacientes com HIV acima dos 18 anos. Nesse trabalho, a multimorbidade foi maior em mulheres HIV-positivas quando comparadas aos controles sem o vírus. Nos homens, não houve diferença. Esse trabalho é importante pois demonstra a multimorbidade em nível populacional em Ontário, tendo em visto que incluiu todos indivíduos com HIV registrados e controles representativos da população geral de Ontário. (56)

Estados Unidos

Um estudo com pacientes acima dos 18 anos definiu como multimorbidade a presença de pelo menos uma doença somática, uma doença mental e uso de drogas ilícitas. A prevalência de multimorbidade encontrada foi de 5% em PVHA e de 4% em controles HIV negativos. O grupo controle foi constituído de paciente do mesmo plano de saúde, pareados de acordo com sexo, idade, etnia e região geográfica de origem. A comparação dos indivíduos mais velhos da

coorte mostra associação significativa entre HIV e envelhecimento no acúmulo de comorbidades. (52)

Suíça

Em dados coletados prospectivamente na coorte suíça de PVHA, a prevalência de multimorbidade encontrada foi de 27%, em pacientes acima dos 35 anos. As comorbidades registradas são doença cardiovascular, renal, hepática e diabetes. Essa taxa é superior à descrita em pacientes com registro na atenção primária do mesmo país (13%) e semelhante a uma coorte populacional de seguimento de risco cardiovascular (26%). Os pacientes com HIV nessa coorte possuem mediana de idade de 50 anos e tempo médio de exposição a antirretrovirais de 14 anos. (15)

Brasil

Ainda não há estudos que incluam um grupo comparativo da população geral, com a finalidade de definir se há prevalência superior de multimorbidade em PVHA. Dados provenientes de estudos de comorbidades isoladas (doença renal, cardiovascular e neoplasias) mostram prevalências elevadas, mas também não comparam com um grupo controle de indivíduos sem HIV. (57)

2.2.9 CONCLUSÃO

O envelhecimento da população com HIV ocorre como resultado da melhora no cuidado crônico e redução da mortalidade. Ao mesmo tempo, a descrição de fatores, relacionados ou não à infecção pelo HIV, que interferem na prevalência de doenças crônicas nessa população é crescente. Os estudos descritivos da prevalência de multimorbidade descrevem taxas que variam de acordo com a população estudada. No entanto, estudos comparativos à população geral, os quais objetivam responder se há excesso de comorbidades crônicas em PVHA, ainda são limitados em número e realizados apenas nos países desenvolvidos.

Além disso, é incipiente o estudo das comorbidades relacionadas ao envelhecimento e seus fatores de risco nos países em desenvolvimento. Em virtude do acesso ampliado à terapia antirretroviral, as características da epidemia do HIV tendem a se assemelhar à de países desenvolvidos. A implementação de centros e equipes assistenciais com capacidade de prestar

cuidado crônico a pacientes que envelhecem com múltiplas comorbidades é uma prioridade. (58)

Os modelos de cuidados crônico em pacientes com HIV precisarão modificar-se para o cuidado integral ao paciente. (59) Também, a descrição do padrão de morbidade de cada local será importante para planejamento, tendo em vista que o desenvolvimento de comorbidades é função de múltiplas variáveis: genética, níveis socioeconômicos, exposição a fatores de risco e os associados ao HIV. Os protocolos de manejo e rastreamento das comorbidades, então, deverão levar as diferenças regionais de padrão de multimorbidade. (60)

3. MARCO CONCEITUAL

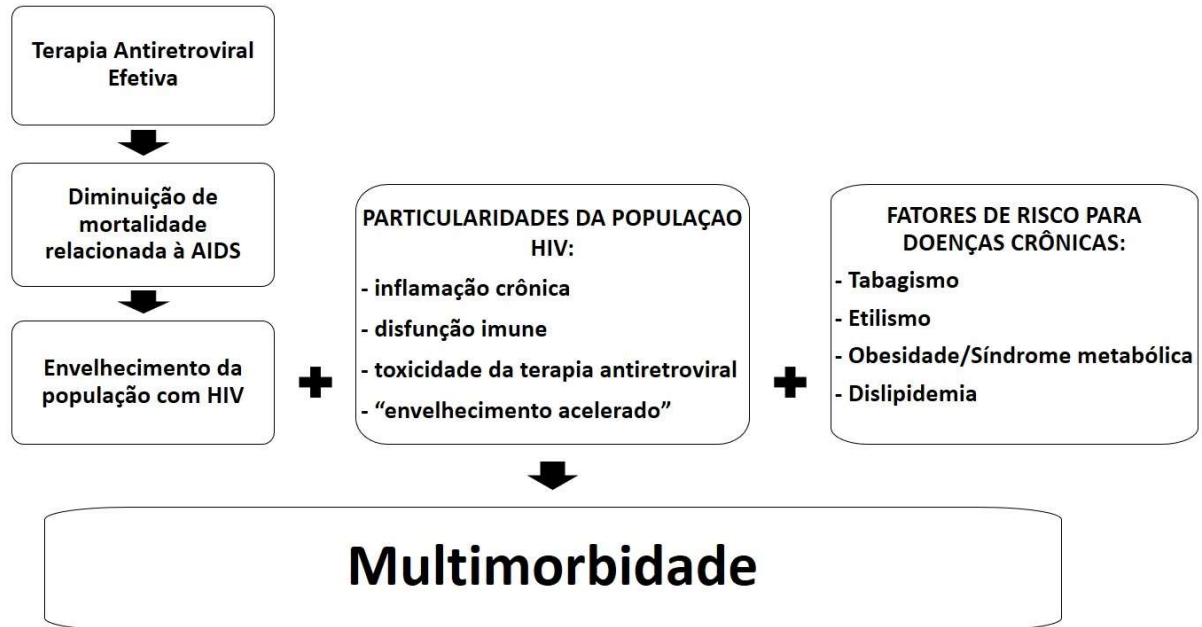


Figura 2 – Marco conceitual: desenvolvimento de multimorbidade em pessoas vivendo com HIV

4. JUSTIFICATIVA

Este trabalho justifica-se pela importância que as comorbidades relacionadas ao envelhecimento tem adquirido em pessoas vivendo com HIV.

Em países desenvolvidos, a prevalência dessas comorbidades é maior em pacientes com HIV quando comparados a controles sem a infecção. No nosso meio, o envelhecimento da epidemia vem ocorrendo, associado a modificações nas causas de morte em PVHA, no entanto ainda não existem dados sobre o padrão de morbidade nesses indivíduos.

Torna-se necessária a descrição desse padrão de morbidade para planejamento do cuidado nesse grupo de pacientes. Isso ainda é mais importante pois o Rio Grande do Sul e, principalmente, o município de Porto Alegre são locais de elevadas incidência e prevalência da infecção pelo HIV.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal: comparar a prevalência de multimorbidade entre pacientes vivendo com HIV acima dos 50 anos e pacientes não portadores de HIV, na mesma faixa etária.

5.2. Objetivos secundários:

1. comparar a prevalência das comorbidades individuais em cada grupo e quantificar a carga de doença por contagem de comorbidades
2. avaliar se há ocorrência mais precoce de comorbidades em pacientes com HIV
3. identificar variáveis relacionados à ocorrência de multimorbidade na amostra de pacientes com HIV

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antiretroviral Therapy Cohort C. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e56.
2. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(7):810-8.
3. Abara WE, Smith L, Zhang S, Fairchild AJ, Heiman HJ, Rust G. The influence of race and comorbidity on the timely initiation of antiretroviral therapy among older persons living with HIV/AIDS. *American journal of public health*. 2014;104(11):e135-41.
4. Negin J, Martiniuk A, Cumming RG, Naidoo N, Phaswana-Mafuya N, Madurai L, et al. Prevalence of HIV and chronic comorbidities among older adults. *Aids*. 2012;26 Suppl 1:S55-63.
5. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV*. 2015;2(10):e438-44.
6. Ji Y, Wang Z, Shen J, Chen J, Yang J, Qi T, et al. Trends and characteristics of all-cause mortality among HIV-infected inpatients during the HAART era (2006-2015) in Shanghai, China. *Bioscience trends*. 2017;11(1):62-8.
7. Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, Veloso VG, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. *PloS one*. 2014;9(4):e94636.
8. Legarth RA, Ahlstrom MG, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2016;71(2):213-8.
9. Hentzien M, Drame M, Allavena C, Jacomet C, Valantin MA, Cabie A, et al. Impact of Age-related Comorbidities on Five-year Overall Mortality among Elderly HIV-Infected Patients in the Late HAART Era--Role of Chronic Renal Disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2016;20(4):408-14.

10. Sangarlangkarn A, Appelbaum JS. Caring for Older Adults with the Human Immunodeficiency Virus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(11):2322-9.
11. Glass RI. HIV/AIDS and noncommunicable disease comorbidities: emerging research priorities. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014;67 Suppl 1:S1.
12. Ronit A, Haissman J, Kirkegaard-Klitbo DM, Kristensen TS, Lebech AM, Benfield T, et al. Copenhagen comorbidity in HIV infection (COCOMO) study: a study protocol for a longitudinal, non-interventional assessment of non-AIDS comorbidity in HIV infection in Denmark. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):713.
13. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(12):1787-97.
14. Martin-Iguacel R, Negredo E, Peck R, Friis-Moller N. Hypertension Is a Key Feature of the Metabolic Syndrome in Subjects Aging with HIV. *Current hypertension reports*. 2016;18(6):46.
15. Hasse B, Tarr PE, Marques-Vidal P, Waeber G, Preisig M, Mooser V, et al. Strong Impact of Smoking on Multimorbidity and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in Comparison With the General Population. *Open forum infectious diseases*. 2015;2(3):ofv108.
16. Gomes A, Reyes EV, Garduno LS, Rojas R, Mir Mesejo G, Del Rosario E, et al. Incidence of Diabetes Mellitus and Obesity and the Overlap of Comorbidities in HIV+ Hispanics Initiating Antiretroviral Therapy. *PloS one*. 2016;11(8):e0160797.
17. Kagaruki GB, Mayige MT, Ngadaya ES, Kimaro GD, Kalinga AK, Kilale AM, et al. Magnitude and risk factors of non-communicable diseases among people living with HIV in Tanzania: a cross sectional study from Mbeya and Dar es Salaam regions. *BMC public health*. 2014;14:904.
18. Braithwaite RS, Justice AC, Chang CC, Fusco JS, Raffanti SR, Wong JB, et al. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid diseases. *The American journal of medicine*. 2005;118(8):890-8.
19. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2283-96.

20. Alcaide ML, Parmigiani A, Pallikkuth S, Roach M, Freguja R, Della Negra M, et al. Immune activation in HIV-infected aging women on antiretrovirals--implications for age-associated comorbidities: a cross-sectional pilot study. *PloS one*. 2013;8(5):e63804.
21. Brothers TD, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2014;9(4):412-8.
22. Duffau P, Wittkop L, Lazaro E, le Marec F, Cognet C, Blanco P, et al. Association of immune-activation and senescence markers with non-AIDS-defining comorbidities in HIV-suppressed patients. *Aids*. 2015;29(16):2099-108.
23. Menozzi M, Zona S, Santoro A, Carli F, Stentarelli C, Mussini C, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3):19709.
24. Cervero M, Torres R, Agud JL, Pastor S, Jurdado JJ. [Aging and influence of inversion of the CD4:CD8 ratio in the incidence of co-morbidities and mortality in a cohort of patients infected with human immunodeficiency virus]. *Medicina clinica*. 2016;146(5):189-93.
25. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, et al. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. *AIDS research and therapy*. 2017;14(1):8.
26. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(8):1102-4.
27. Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Ceapraga G, Manolache D, Stoica MA, Preotescu LL, et al. Prevalence of osteo-renal impairment in the Romanian HIV cohort. *BMC infectious diseases*. 2016;16 Suppl 1:93.
28. Lapadula G, Chatenoud L, Gori A, Castelli F, Di Giambenedetto S, Fabbiani M, et al. Risk of Severe Non AIDS Events Is Increased among Patients Unable to Increase their CD4+ T-Cell Counts >200+/mul Despite Effective HAART. *PloS one*. 2015;10(5):e0124741.
29. Wing EJ. HIV and aging. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;53:61-8.
30. Kirkegaard-Klitbo DM, Mejer N, Knudsen TB, Moller HJ, Moestrup SK, Poulsen SD, et al. Soluble CD163 predicts incident chronic lung, kidney and liver disease in HIV infection. *Aids*. 2017;31(7):981-8.

31. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles. *PloS one*. 2015;10(4):e0118531.
32. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS care*. 2013;25(4):451-8.
33. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, et al. Co-morbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS patient care and STDs*. 2013;27(1):5-16.
34. Oursler KK, Goulet JL, Leaf DA, Akingicil A, Katzel LI, Justice A, et al. Association of comorbidity with physical disability in older HIV-infected adults. *AIDS patient care and STDs*. 2006;20(11):782-91.
35. Dray-Spira R, Legeai C, Le Den M, Boue F, Lascoux-Combe C, Simon A, et al. Burden of HIV disease and comorbidities on the chances of maintaining employment in the era of sustained combined antiretroviral therapies use. *Aids*. 2012;26(2):207-15.
36. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
37. Crawford TN. Examining the relationship between multiple comorbidities and retention in HIV medical care: a retrospective analysis. *AIDS care*. 2015;27(7):892-9.
38. Warriner AH, Burkholder GA, Overton ET. HIV-related metabolic comorbidities in the current ART era. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(3):457-76.
39. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2014;9(4):386-97.
40. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *Aids*. 2015;29(13):1633-41.
41. Petersen M, Yiannoutsos CT, Justice A, Egger M. Observational research on NCDs in HIV-positive populations: conceptual and methodological considerations. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014;67 Suppl 1:S8-16.
42. Wong C, Althoff K, Gange SJ. Identifying the appropriate comparison group for HIV-infected individuals. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2014;9(4):379-85.
43. Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC*. 2011;22(1):17-25.

44. Broom J, Sowden D, Williams M, Taing K, Morwood K, McGill K. Moving from viral suppression to comprehensive patient-centered care: the high prevalence of comorbid conditions and health risk factors in HIV-1-infected patients in Australia. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2012;11(2):109-14.
45. Patel R, Moore T, Cooper V, McArdle C, Perry N, Cheek E, et al. An observational study of comorbidity and healthcare utilisation among HIV-positive patients aged 50 years and over. *International journal of STD & AIDS*. 2016;27(8):628-37.
46. Furuya-Kanamori L, Kelly MD, McKenzie SJ. Co-morbidity, ageing and predicted mortality in antiretroviral treated Australian men: a quantitative analysis. *PloS one*. 2013;8(10):e78403.
47. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV medicine*. 2017;18(6):395-401.
48. Crawford TN, Sanderson WT, Breheny P, Fleming ST, Thornton A. Impact of non-HIV related comorbidities on retention in HIV medical care: does retention improve over time? *AIDS and behavior*. 2014;18(3):617-24.
49. Magodoro IM, Esterhuizen TM, Chivese T. A cross-sectional, facility based study of comorbid non-communicable diseases among adults living with HIV infection in Zimbabwe. *BMC research notes*. 2016;9:379.
50. Wu PY, Chen MY, Hsieh SM, Sun HY, Tsai MS, Lee KY, et al. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. *PloS one*. 2014;9(8):e104945.
51. Torres TS, Cardoso SW, Velasque Lde S, Marins LM, Oliveira MS, Veloso VG, et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2013;17(3):324-31.
52. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(12):1593-601.
53. Wilson G, Wolff M. [A decade of antiretroviral therapy: a profile of patients with 10 years of highly effective triple therapy]. *Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*. 2012;29(3):337-43.

54. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV medicine*. 2006;7(8):549-57.
55. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1120-6.
56. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC public health*. 2014;14:161.
57. Crabtree-Ramirez B, Del Rio C, Grinsztejn B, Sierra-Madero J. HIV and noncommunicable diseases (NCDs) in Latin America: a call for an integrated and comprehensive response. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014;67 Suppl 1:S96-8.
58. Narayan KM, Miotti PG, Anand NP, Kline LM, Harmston C, Gulakowski R, 3rd, et al. HIV and noncommunicable disease comorbidities in the era of antiretroviral therapy: a vital agenda for research in low- and middle-income country settings. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014;67 Suppl 1:S2-7.
59. Chu C, Selwyn PA. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2011;88(3):556-66.
60. Justice AC, Braithwaite RS. Lessons learned from the first wave of aging with HIV. *Aids*. 2012;26 Suppl 1:S11-8.

7. ARTIGO

O artigo abaixo será submetido à revista: *Lancet HIV*.

Title: HIV-positive individuals have more comorbidities and at earlier age than general population in Brazil: a cross sectional study

Authors:

- Rafael Aguiar Maciel, M.D., Medical Sciences Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

- Helena Moreira Klück, Student of Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

- Eduardo Sprinz, PhD, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. E-mail: eduardo.sprinz@gmail.com, phone number: 5551 99573333. Address: Ramiro Barcelos street, number 2350, Infectious Disease Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, zip code 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil. (corresponding author)

Key words: HIV; AIDS; multimorbidity; comorbidities; ageing; Brazil; developing countries.

Introduction

HIV has become a chronic disease with the use of cART, and life expectancy is actually quite similar to general population.[1] However, as HIV population ages, non-AIDS related comorbidities are increasingly being reported, which directly interferes with clinical management and further enhances morbimortality of these individuals. [2]

Multimorbidity, defined as the presence of at least 2 non-infectious comorbidities, is a well-recognized risk factor for functional impairment and mortality. [3] In fact, higher prevalence of multimorbidity has already been demonstrated in HIV patients from developed countries. [4] Disease burden measured by comorbid conditions count has also been found to be higher in the HIV population. [5]

In low and middle income countries, there is scarce data regarding non-infectious disease burden in HIV patients and, in Brazil, it has not yet been fully described. [6] Our objective was to describe disease burden in a Brazilian HIV cohort and compare with non-HIV controls, as well as look for multimorbidity risk factors in HIV-positive persons.

Methods

Study design

This was a cross-sectional study that compared multimorbidity prevalence between an HIV cohort of patients over 50 years and non-HIV controls. Moreover, disease burden in HIV patients and risk factors for multimorbidity occurrence were addressed.

Patients and setting

The South Brazilian HIV Cohort (SoBrHIV) was established in the beginning of the 1990's in Hospital de Clínicas de Porto Alegre [7], a tertiary referral hospital, located in Rio Grande do Sul state. Nowadays, more than 3000 HIV patients are regularly assisted in the outpatient

HIV/AIDS unit. Patients were randomly selected from the SoBrHIV and we randomly enrolled a control group matched by age, sex and ethnicity, in a ratio of 1:1, from the primary practice unit in the same hospital. All patients were enrolled in the year of 2016.

Measurements

Multimorbidity was defined as the presence of at least two comorbid non-infectious diseases in one patient. [4, 5] The individual comorbidities were defined as follows: a) hypertension; systolic blood pressure superior than 140 mmHg or diastolic blood pressure superior than 90 mmHg [8]; b) diabetes mellitus; fasting blood glucose superior than 126 mg/dl in two measures [9]; c) chronic kidney disease; estimated glomerular filtration rate less than 60 ml/kg/min for more than 3 months or anatomic and urinalysis showing chronic alterations [10]; d) bone disease; osteopenia or osteoporosis according to bone mineral density [11]; e) hepatic disease; HCV or HBV chronic infection, non-alcoholic steatohepatitis, alcoholic steatohepatitis or cirrhosis [12]; f) cardiovascular disease; history of percutaneous or surgical coronary revascularization, myocardial infarction, angina or stroke [4]; and, g) neoplastic disease if it was registered in patient chart. Furthermore, the comorbidities were considered present if typical medications used for their treatment were found at chart review (drug-tracing criteria).

Data collection

Demographic data was collected from the two groups. Any history of alcohol or tobacco use was also registered.

The presence of hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular, renal, bone, hepatic and neoplastic diseases was registered in a standard form and was used to compare prevalence and disease burden between the two groups.

To study risk factors for the occurrence of multimorbidity, we also collected data from current viral load and CD4 cell count, CD4/CD8 ratio, CD4 nadir, duration and type of antiretroviral therapy in the HIV group.

Sample size

Sample size was calculated using a pilot study (not shown here). We estimated that to detect at least 11% of difference in multimorbidity prevalence for an overall α of 0.05 with a power of 80%, we would need to enroll about 200 patients in each group.

Statistics

Prevalence of multimorbidity and individual non-infectious comorbidities were compared using the chi-square test. The mean number of chronic diseases was compared using t student or non-parametrical tests and normality was accessed using Shapiro-Wilk test. Poisson regression was used to look for multimorbidity risk factors and to detect any potential confounders. For statistical analysis, the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18 and the Computer Programs for Epidemiologists for Windows (WINPEPI) were utilized.

Ethics

The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre ethical committee (register number 16-0114).

Results

Patient characteristics

Overall, we enrolled 208 individuals in the study group and 208 matched controls. Demographic characteristics of included patients and comparison between the groups are summarized in table 1. There were no differences in age, sex and ethnicity. Median age was 57 years (interquartile range 54-63 years), 79% of the patients were of Caucasian origin and 55.8%

were male. Patients in HIV group had higher prevalence of alcohol use (16% vs 6%, $p=0.003$) and patients in the control group had higher mean body mass index (30 kg/m^2 vs 26 kg/m^2 , $p<0.001$).

Regarding to HIV related characteristics in the study group, almost all patients were on HAART (98.1%) and 88% had undetectable viral load. Current CD4 count mean was 614 cells/mm^3 and half of the patients had a CD4/CD8 relation less than 0.7. Other HIV related variables are listed in table 2.

Multimorbidity prevalence and burden of disease

Multimorbidity prevalence was significantly higher in HIV patients (63% vs 43%, $p < 0.001$) and the differences were higher at younger ages. These results were mostly driven by significant differences in renal, hepatic and bone diseases prevalence (table 3). The overall mean number of comorbid conditions was 2 and 1.4 ($p<0.001$) in the HIV and control groups, respectively. A subgroup analysis between 50 and 60 years yielded that HIV patients had almost twice the burden of disease than HIV-negative counterparts. The distribution of comorbidities across age strata in HIV-positive group was similar to the patients 10 years older in the control group. (figure 1)

Multimorbidity risk factors and potential confounders

We carried out regression analysis to look for multimorbidity occurrence risk factors, as shown in tables 4 and 5. We aimed at exploring potential confounders which could explain differences in multimorbidity prevalence between HIV and control groups; nevertheless, we found no specific covariate associated with a higher prevalence of multimorbidity. Age (3% for each year over 50 years-old, $p<0.001$) and being HIV-positive (prevalence ratio 1.47, $p<0.001$) were the only variables significantly associated with multimorbidity. Subsequently, we further analyzed specific variables associated to HIV infection and multimorbidity occurrence. In this case, it

was found that both antiretroviral exposure time (2.3% increase in prevalence for year of ART use, $p=0.017$) and duration of HIV infection (1.5% increase in prevalence for year of HIV infection duration, $p=0.05$) were significantly associated with multimorbidity. In a model adjusted for age, duration of HIV infection ($p=0.027$) and time on ART ($p=0.015$) remained associated to greater prevalence of multimorbidity in HIV-positive individuals.

Discussion

In this study, we not only compared non-infectious comorbidities burden between an HIV cohort and non-HIV controls, but also explored risk factors for multimorbidity occurrence in HIV-positive individuals apart from developed world. To our knowledge, this is the first study comparing both populations in Brazil, and even more importantly, outside from a high-income country scenario. We found that HIV-positive individuals had a greater prevalence of multimorbidity than HIV-negative individuals (63% vs 43%, $p<0.001$) and a greater mean of non-infectious comorbidities (2 vs 1.4 comorbidities per patient, $p<0.01$).

These findings are somewhat in agreement with previous reports, but there are some differences that must be highlighted. An Italian study revealed a multimorbidity prevalence about three times higher in HIV-positive patients older than 50 years-old in comparison with HIV-negative counterparts (29% versus 9%). [4] In contrast, our HIV cohort had a multimorbidity prevalence 47% higher than HIV-negative controls. The difference between these studies might be explained by the fact that we have enrolled controls with distinct characteristics from the other study, meaning a higher number of comorbidities. The Italian study enrolled general population controls, which not necessarily were regularly linked to the healthcare system. When exploring the comorbidities number distribution across age strata, the Italian study found that the number of comorbidities in HIV-positive individuals resembled that of patients ten years older in the HIV-negative control group, finding which was similar to ours.

Another study, using disease counting to measure comorbidities, demonstrated higher non-infectious disease burden in HIV individuals when compared to general population controls. [5] These results are not in complete accordance to our findings, as the number of comorbidities was smaller in both HIV-positive and HIV-negative groups (1.3 vs 1 comorbidities per patient, respectively). These results could be explained by the younger population recruited (median age of 52 years, as opposed to 57 years in our sample). In addition, there were some HIV related characteristics from our cohort that could lead to a higher burden of comorbidities. For instance, 62% of our individuals had prior AIDS diagnosis as opposed to 32% from this the study), as immune suppression has already been shown to be a risk factor for multimorbidity. [13]

The excess disease burden seen in HIV positive patients in our cohort was most importantly driven by hepatic, renal and bone diseases. Of note, we found similar prevalence of cardiovascular disease in both groups. In recent reports from developed world, a similar pattern of multimorbidity has been described. [14] On one hand, equivalent prevalence of cardiovascular disease may reflect improved care and awareness of cardiovascular risk in HIV-positive patients; [15] on the other hand, increased bone and kidney disease prevalence continues to be a worrisome finding. This can be due to ART toxicity, HIV induced chronic inflammation or both. However our study was not designed to differentiate the pathogenic mechanism. [16]

Another striking feature of our study was the high multimorbidity prevalence in HIV-positive individuals, which was 63%. In previous studies the prevalence varied from 7% to 29% in patients over 50 years [4, 17-19]. The only other report that found a similar result (65%) also included mental health and substance abuse disorders as distinct comorbidities, which was not included in our study. [20] Since multimorbidity has not been defined in a standard form yet [21], some of the difference between studies can be attributable to heterogeneity in the definition. However, when only somatic non-infectious comorbidities are reported, there is

more similarity in the definition and our multimorbidity prevalence remains higher. Thus, the increased burden of comorbidities found in our study can be due to the unique characteristics of our cohort, as in our population the mean duration of HIV infection and antiretroviral therapy was greater than 10 years.

Two of the mechanisms implicated in excess disease burden in the ageing HIV population are HIV-induced systemic inflammation and antiretroviral toxicity [22]. Therefore, our data corroborates that longer duration of HIV infection and multiple antiretroviral regimens are risk factors for multimorbidity, independently of age. We found that for each year of antiretroviral therapy, there was a 2% increase in multimorbidity risk ($p=0.01$). In previous studies, the median antiretroviral exposure time roughly reached 10 years, [4, 5, 17] whereas in our cohort it was 11 years. Moreover, one quarter of our patients had more than 15 years of cART exposure and many of them started antiretroviral therapy in the 1990's. Therefore multimorbidity due to toxicity might be a legacy effect as older antiretroviral drugs have been implicated to be more toxic than contemporary antiretroviral medications. [23]

Our study still has other limitations. First, this is a cross sectional study, and we can only make associations. Secondly, as socioeconomic status has already been shown to be a risk factor for multimorbidity [24], it would be important to correct for this variable. The only previous Brazilian descriptive study about comorbidities also reported higher multimorbidity prevalence. Thus, Brazilian socioeconomic status may be responsible for some of the excess disease burden in comparison with high-income countries. [25] Lastly, the recommendations in bone disease screening differ in the general population from HIV patients, which could be determined more diagnostic procedures in the latter group.

In conclusion, even though we used a matched control group which presented a large number of comorbidities, our Brazilian HIV cohort had higher disease burden than HIV-negative individuals. This was seen when measuring multimorbidity prevalence and number of

comorbidities. Surprisingly, our numbers were higher than other studies evaluating multimorbidity and should be a general warning to what can occur worldwide. We could demonstrate that HIV-positive patients had similar age related comorbidities than non-HIV controls, but ten years earlier. Therefore, we corroborated previous reportings that define an HIV individual as “elderly” after the age of 50 years. [26] Our study adds new data to ageing in HIV population in the developing world and also suggests that long term cART exposure and HIV duration have deleterious effects. We think these results can be generalized to ageing HIV cohorts with good virologic outcomes and long term exposure to antiretroviral drugs. The world will need to build efforts and networking to better HIV care and the comorbidities that came along with ageing of this particular population.

Declaration of interests: all authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgments: this work was supported by financial resources provided by FIPE/HCPA (Research Incentive Fund of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre). The funding source had no role in study design, collection, analysis, interpretation of data, writing of the report and in the decision to submit the paper for publication.

References

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
2. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1130-9.
3. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiologic reviews*. 2013;35:75-83.
4. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1120-6.
5. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(12):1787-97.
6. Narayan KM, Miotti PG, Anand NP, Kline LM, Harmston C, Gulakowski R, 3rd, et al. HIV and noncommunicable disease comorbidities in the era of antiretroviral therapy: a vital agenda for research in low- and middle-income country settings. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014;67 Suppl 1:S2-7.
7. Dabis F, Balestre E, Braitstein P, Miotti P, Brinkhof WG, Schneider M, et al. Antiviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Study Group. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(5):979-86.

8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-72.
9. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S107-8.
10. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100.
11. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(8):937-46.
12. Rafiq N, Stepanova M, Lam B, Nader F, Srishord M, Younossi ZM. Predictors of chronic liver disease in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Annals of hepatology*. 2013;13(1):60-4.
13. Salter ML, Lau B, Go VF, Mehta SH, Kirk GD. HIV infection, immune suppression, and uncontrolled viremia are associated with increased multimorbidity among aging injection drug users. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(12):1256-64.
14. Hasse B, Tarr PE, Marques-Vidal P, Waeber G, Preisig M, Mooser V, et al. Strong Impact of Smoking on Multimorbidity and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in Comparison With the General Population. *Open forum infectious diseases*. 2015;2(3):ofv108.
15. Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative

individuals with access to care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(8):1278-80.

16. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *The lancet HIV*. 2015;2(7):e288-98.

17. Magodoro IM, Esterhuizen TM, Chivese T. A cross-sectional, facility based study of comorbid non-communicable diseases among adults living with HIV infection in Zimbabwe. *BMC research notes*. 2016;9:379.

18. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC public health*. 2014;14:161.

19. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(12):1593-601.

20. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;61(5):600-5.

21. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2014;9(4):386-97.

22. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39(4):633-45.

23. Martin-Iguacel R, Negredo E, Peck R, Friis-Moller N. Hypertension Is a Key Feature of the Metabolic Syndrome in Subjects Aging with HIV. *Current hypertension reports*. 2016;18(6):46.

24. Beer L, Mattson CL, Bradley H, Skarbinski J, Medical Monitoring P. Understanding Cross-Sectional Racial, Ethnic, and Gender Disparities in Antiretroviral Use and Viral Suppression Among HIV Patients in the United States. *Medicine*. 2016;95(13):e3171.
25. Torres TS, Cardoso SW, Velasque Lde S, Marins LM, Oliveira MS, Veloso VG, et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2013;17(3):324-31.
26. Work Group for HIV, Aging Consensus P. Summary report from the Human Immunodeficiency Virus and Aging Consensus Project: treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(5):974-9.

Table 1- Background characteristics and comparison between HIV-positive patients and controls

	HIV (n = 208)	Non-HIV (n = 208)	p value
Age, years - median (IQR)	57 (54-63)	57 (54-63)	0.8
Gender - %			
• M	55.8	55.8	1
• F	44.2	44.2	
Ethnicity - %			
• White	79.3	79.3	1
• Non-white	20.7	20.7	
Tobacco use - %	29	21	0.091
Alcohol abuse - %	16	6	0.003
Body mass index, Kg/m² - mean (SD)	26.2 (5.35)	30.3 (5.86)	<0.001

Abbreviations: IQR = interquartile range; SD = standard deviation

Table 2 - HIV related characteristics in the study group (n=208)

Current CD4 count, cells/mm³- mean (SD)	614 cells/mm ³ (304)
Nadir, cells/mm³ - median (IQR)	169 cells/mm ³ (61- 271)
Year of HIV diagnosis – mean (SD)	2002 (7.2)
Prior diagnosis of AIDS -%	
• YES	• 62.5
• NO	• 37.5
CD4/CD8 ratio - %	
• <0.7	• 51.4
• >0.7	• 48.6
HAART duration, years – mean (SD)	10.9 years (5.7)
Number of prior HAART switches -%	
• 1	• 29.3
• 2	• 18.3
• 3	• 13
• 4 or more	• 9.1
Current HIV viral load - %	
• < 50 copies/ml	• 88
• 50-1000 copies/ml	• 7.2
• >1000 copies/ml	• 4.8

Data is presented as mean or median according to the variable distribution (normally or non-normally, respectively)

Abbreviations: IQR = interquartile range; SD = standard deviation

Table 3 - Comorbidities burden comparison between HIV-positive patients and non-HIV controls

	HIV (n = 208)	Non-HIV (n=208)	p value
Multimorbidity, n (%)	133 (63.9)	90 (43.3)	<0.001
Comorbidities			
Cardiovascular disease, n (%)	20 (9.6)	26 (12.5)	0.435
Kidney disease, n (%)	35 (16.8)	14 (6.7)	0.002
Hepatic disease, n (%)	53 (25.5)	14 (6.7)	<0.001
Diabetes, n (%)	47 (22.6)	59 (28.4)	0.216
Hypertension, n (%)	129 (62.0)	145 (69.7)	0.121
Neoplasia, n (%)	22 (10.6)	13 (6.3)	0.157
Bone disease, n (%)	110 (52.9)	21 (10.1)	<0.001
Mean number of comorbidities, mean (SD)			
General	2 (1.14)	1.4 (1.04)	<0.001
50-55 years	1.8 (1.18)	0.9 (0.86)	<0.001*
56-60 years	2 (1.09)	1.5 (0.99)	
61-65 years	2 (1.11)	1.6 (1.13)	
> 65 years	2.2 (1.13)	2 (0.91)	

*significant difference for overall comparison between age categories

Table 4: Association of sociodemographic variables and multimorbidity occurrence

	Prevalence ratio (95% CI)*	P value
Age** (years)	1.03 (1.02 – 1.04)	< 0.001
HIV infection	1.47 (1.22 – 1.78)	< 0.001
Current tobacco use	0.79 (0.63 – 0.99)	0.04
Alcohol use	1.18 (0.93-1.49)	0.16
Female sex	1.04 (0.87-1.24)	0.63
Non-white ethnicity	1.13 (0.92-1.39)	0.21

*Prevalence ratio and confidence intervals were estimated using Poisson regression with robust variance.

** Continuous variable.

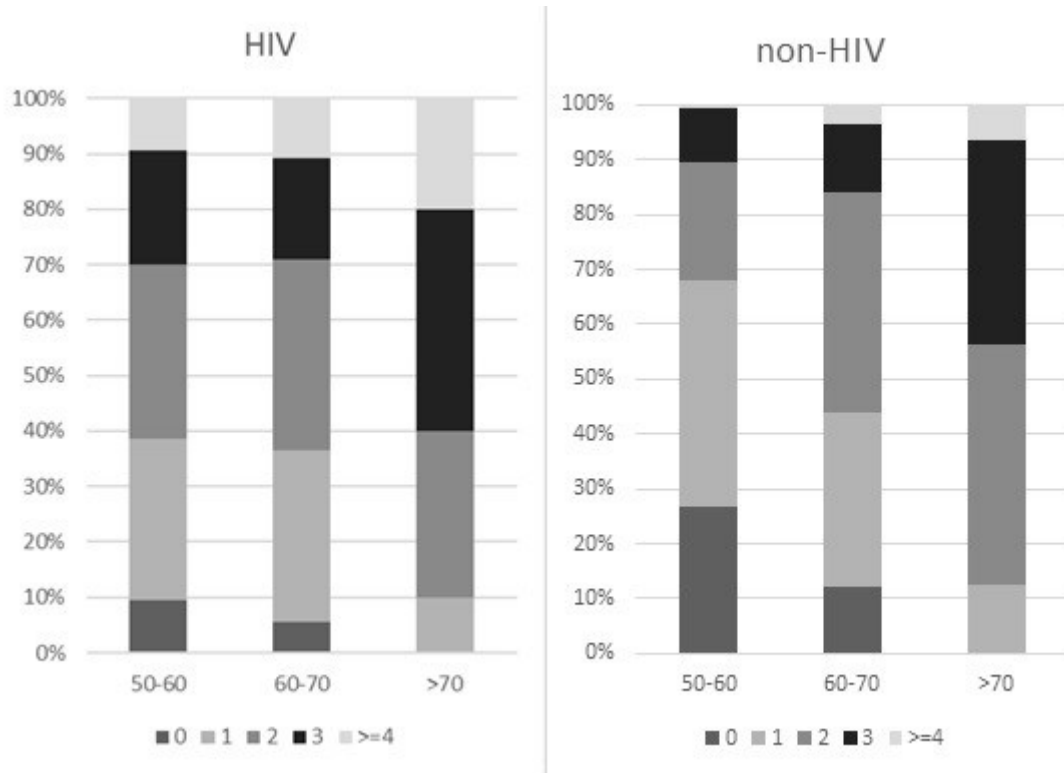
Table 5 - HIV-related variables and association with multimorbidity

	Prevalence ratio (95% CI)*	P value
Nadir (<i>cells/mm³</i>)**	1.00 (0.99-1.00)	0.89
HIV duration (<i>years</i>)**	1.01 (1.00 – 1.03)	0.05
HAART duration (<i>years</i>)**	1.02 (1.00-1.04)	0.01
CD4/CD8 ratio < 0.7	0.90 (0.73-1.10)	0.32
Number of prior HAART regimens, <i>absolute</i>	1.10 (1.02-1.19)	< 0.01
Prior diagnosis of AIDS	1.17 (0.93-1.43)	0.16
Current CD4 (<i>cells/mm³</i>)		
• <200	• 0.85 (0.52-1.27)	0.36
• 200-500	• 0.81 (0.63-1.03)	0.09
• >500	• 1	

*Prevalence ratio and confidence intervals were estimated using Poisson regression with robust variance.

**Continuous variables.

Figure 1: Distribution of the number of comorbidities stratified by age: comparison between HIV e non-HIV patients



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epidemia do HIV é preocupante em todo o mundo e, no nosso meio, é causa de grande morbidade e mortalidade. Múltiplos avanços foram conquistados desde seu surgimento, com modificação drástica do prognóstico dos pacientes.

O principal avanço no tratamento dos pacientes foi a introdução da terapia antiretroviral, que os permite viver com a doença por períodos longos e, mais recentemente, alcançar expectativa de vida próxima do normal.

No entanto, os avanços e a normalização da sobrevida não são disponíveis a todos. O padrão de morbidade do HIV é heterogêneo entre as múltiplas populações do mundo. Por esse motivo, diferentes estratégias devem ser aplicadas a cada centro de acordo com a população atendida.

A descrição desse padrão de morbidade é o marco inicial de qualquer medida que objetive diminuir as causas de adoecimento e melhorar seu tratamento. Locais onde o tratamento antirretroviral ainda é pouco disponível ou tem seu início tardio devem ter investimento maior em profilaxias de doenças oportunistas e diagnóstico precoce. Por outro lado, centros que atendem pacientes estáveis e que envelhecem com o HIV devem estar preparados para a carga de comorbidades crônicas que estes pacientes apresentam.

As comorbidades crônicas, se não tratadas adequadamente, podem atrapalhar o desfecho satisfatório que é oferecido às PVHA através da terapia antiretroviral. Neste trabalho, chamamos atenção para a grande quantidade de comorbidades que já é observada em nosso meio e para o excesso de comorbidades que os pacientes com HIV apresentam em relação aos pacientes em acompanhamento em uma Unidade Básica de Saúde.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A ampla maioria dos pacientes que realizam tratamento para HIV no nosso meio o faz através do Sistema Único de Saúde e é beneficiado pela oferta pública das medicações antirretrovirais. O programa de tratamento das PVHA está historicamente construído para ter como objetivos o tratamento de doenças oportunistas e o controle de replicação viral do HIV.

Como perspectivas futuras, é necessário que o conhecimento do padrão de morbidade e das patologias associadas ao envelhecimento dos indivíduos HIV-positivos seja ampliada para representar as PVHA em tratamento em múltiplos centros. Tais medidas beneficiarão o planejamento do cuidado aos pacientes.

Na nossa coorte, a estratificação de risco de desenvolver múltiplas comorbidades e identificação de fatores de risco modificáveis são os próximos objetivos. Essas informações serão relevantes para o desenho de estratégias de prevenção e reconhecimento precoce da multimorbidade.