

Síndrome da fragilidade, capacidade pulmonar e funcional em pacientes infectados pelo HIV/AIDS

Frailty Syndrome, pulmonary and functional capacity in patients with HIV/AIDS

Síndrome de fragilidad, capacidad pulmonar y funcional en pacientes infectados por el VIH/SIDA

Rayssa Bruna Holanda Lima¹, Thuanny Belchior de Oliveira Barberiz², Maryelle Desirée Cardoso Daniel³, Karla Luciana Magnani Seki⁴, Gustavo Christofoletti⁵

RESUMO | O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da síndrome da fragilidade e a sua relação com a função pulmonar, a capacidade funcional e as variáveis relacionadas à pacientes infectados pelo vírus HIV. Trata-se de um estudo transversal e descritivo, com análises quantitativas de dados. A amostra foi composta por indivíduos diagnosticados com HIV/AIDS e sem limitações prévias de locomoção. A síndrome da fragilidade foi avaliada pela aplicação do fenótipo da fragilidade, pontuado nos seguintes itens: perda de peso não intencional, fadiga, redução da velocidade da marcha, redução do nível de atividade física e redução da força de preensão palmar. A função pulmonar e a força muscular ventilatória foram avaliadas por meio de espirometria e manovacuometria. A capacidade funcional foi mensurada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6). A análise dos dados foi realizada com testes estatísticos de comparação, adotando-se o nível de significância de 5%. Todos os pacientes incluídos neste estudo encontravam-se dentro dos critérios de fragilidade. Destes, 70% eram frágeis e 30% pré-frágeis. Verificou-se uma relação entre o comprometimento da capacidade funcional, a prevalência de distúrbio ventilatório restritivo e a presença de comorbidades na população frágil comparado com a pré-frágil. Os achados deste estudo permitem a conclusão de que a síndrome da fragilidade impacta a saúde de indivíduos com HIV/AIDS, com comprometimento da espirometria, redução da capacidade funcional e presença de comorbidades.

Descritores | Infecções por HIV; Fragilidade; Espirometria; Teste da Caminhada.

ABSTRACT | This study aims to evaluate the prevalence of frailty syndrome and its relationship with lung function, functional capacity, and disease-related variables in HIV-infected patients. This is a cross-sectional and descriptive study, with quantitative data analysis. The sample consisted of individuals diagnosed with HIV/AIDS, without previous locomotion limitations. The frailty syndrome was evaluated by the frailty phenotype, punctuated in the following items: unintentional weight loss, fatigue, reduced gait speed, physical activity level, and hand grip strength. Pulmonary function and ventilatory muscle strength were assessed by spirometry and manovacuometry, while functional capacity was assessed by the six-minute walk test. Data analyses were performed with comparison tests, with a 5% significance level. All patients included in this study were scored on the frailty criterion. In total, 70% were fragile and 30% were classified as pre-fragile. There was a relation between impaired functional capacity, the prevalence of restrictive ventilatory disorder, and comorbidities in the fragile population when compared with the pre-fragile group. The findings of this study conclude that frailty syndrome affects the health of individuals with HIV/AIDS, with spirometry impairment, reduced functional capacity, and presence of comorbidities.

Keywords | HIV Infections; Frailty; Spirometry; Walk Test.

¹Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil. E-mail: rayssa.lima_@hotmail.com. Orcid: 0000-0003-1504-7904

²Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil. E-mail: thuanny_barberiz@hotmail.com. Orcid: 0000-0001-7511-1539

³Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil. E-mail: marydesiree15@hotmail.com. Orcid: 0000-0002-6480-9349

⁴Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil. E-mail: klmagnani@gmail.com. Orcid: 0000-0002-5364-4614

⁵Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil. E-mail: g.christofoletti@ufms.br. Orcid: 0000-0002-7879-239X

RESUMEN | El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia del síndrome de fragilidad y su relación con la capacidad pulmonar, la capacidad funcional y las variables relacionadas a pacientes infectados por el VIH. Este es un estudio transversal y descriptivo, con análisis de datos cuantitativos. La muestra estuvo constituida por personas diagnosticadas con VIH/SIDA y sin limitaciones previas de locomoción. Para evaluar el síndrome de fragilidad, se aplicó el fenotipo de fragilidad, que se puntuó en los siguientes ítems: pérdida de peso involuntaria, fatiga, reducción de la velocidad de la marcha, reducción del nivel de actividad física y reducción de la fuerza de agarre. La capacidad pulmonar y la fuerza de los músculos ventilatorios se evaluaron mediante espirometría y manovacuometría. La capacidad funcional se midió mediante la prueba de caminata de

seis minutos (PC6). El análisis de los datos se realizó mediante pruebas de comparación estadística, adoptando un nivel de significancia del 5%. Todos los pacientes incluidos en este estudio se encontraban dentro de los criterios de fragilidad. De estos, el 70% eran frágiles y el 30% prefrágiles. Hubo una relación entre la capacidad funcional deteriorada, la prevalencia de trastorno ventilatorio restrictivo y la presencia de comorbilidades en la población frágil en comparación con la población prefrágil. Los hallazgos de este estudio muestran que el síndrome de fragilidad afecta la salud de las personas con VIH/SIDA, con deterioro de la espirometría, reducción de la capacidad funcional y presencia de comorbilidades.

Palabras clave | Infecciones por VIH; Fragilidad; Espirometría; Prueba de Caminata.

INTRODUÇÃO

O reconhecimento de similaridades entre os fenótipos clínicos e biológicos de idosos e indivíduos infectados pelo vírus HIV tem contribuído para o interesse científico em estudar a síndrome da fragilidade (SF)¹. A literatura reporta que 19% dos pacientes infectados pelo HIV podem desenvolver essa síndrome². O primeiro estudo que investigou a relação da SF com esse perfil de população observou uma forte associação da infecção viral com a fragilidade¹. Estudos subsequentes demonstram uma associação significativa com a grave infecção pelo HIV, especificamente relacionada aos baixos níveis de CD4 e infecção não controlada^{2,3}.

A fragilidade é uma síndrome marcada por uma diminuição da reserva fisiológica e maior vulnerabilidade ao estresse, predispondo o indivíduo a grandes desfechos adversos incluindo hospitalização, institucionalização, incapacidade e morte. Apesar da SF estar relacionada com o processo de envelhecimento, ela tem sido caracterizada como um processo distinto da idade cronológica^{1,4-6}.

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento da SF em pacientes infectados pelo vírus HIV ainda não foram totalmente esclarecidos. Piggott, Erlandson e Yarasheski⁴, e Walston et al.⁵ apresentam hipóteses referentes à relação da SF em pessoas com HIV, levando em consideração que a infecção pelo HIV e o uso de terapia antirretroviral podem contribuir para o surgimento de alterações moleculares, comorbidades, alterações psicossociais e de comportamento. Tais desordens estão intimamente relacionadas com metabolismo energético alterado,

estado de inflamação crônica, ativação do sistema imune e disfunção neuroendócrina – cuja liberação de mediadores inflamatórios contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina, lipodistrofia/obesidade, sarcopenia, dinapenia, anorexia, osteoporose, comprometimento cognitivo, anemia e hipercoagulabilidade^{4,5}.

Como resultado, esses pacientes podem apresentar redução da velocidade da marcha, fraqueza muscular, perda de peso e fadiga. O conjunto desses aspectos podem acarretar limitações de mobilidade, comprometimento da capacidade funcional, aumento do número de quedas, isolamento social e hospitalizações⁴.

Estudos recentes têm mostrado um crescente interesse sobre o tema da SF em indivíduos infectados pelo HIV devido à alta incapacidade dos pacientes acometidos^{1,5}. Até a presente data, os estudos que relacionam a SF e a infecção pelo HIV na população brasileira são escassos. Além disso, a maioria das pesquisas abordam apenas a SF com aspectos da doença, tempo de diagnóstico, níveis de CD4 e presença de comorbidades. A influência da SF sobre a capacidade funcional e a função pulmonar em indivíduos HIV, por outro lado, ainda é pouco explorada^{3,6-8}.

Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a presença da SF em indivíduos com HIV/AIDS e estudar sua relação com função pulmonar, capacidade funcional e variáveis relacionadas à doença.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e descritivo realizado no Ambulatório de Infectologia do Hospital

Dia Professora Esterina Corsini da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), no município de Campo Grande (MS), Brasil. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul sob o parecer de número 1.086.017.

Participaram do estudo indivíduos diagnosticados com HIV/AIDS, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, orientados, contactuantes e estáveis clinicamente, sem déficit cognitivo, sem contraindicação médica para a realização de esforços, ausência de limitações motoras que interferissem na capacidade de locomoção ou outras condições clínicas que poderiam ser exacerbadas pelo esforço físico. Foram excluídos os pacientes internados e os que não conseguiram comparecer ao local de avaliação.

Os pesquisadores analisaram, inicialmente, os prontuários dos pacientes. Os indivíduos foram convidados a participar voluntariamente do estudo após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A seguir, foram realizadas as avaliações, divididas em dois momentos: no primeiro momento foi realizada a anamnese, avaliação antropométrica, níveis da carga viral (CV) e dos linfócitos T CD4, aplicação do questionário internacional de atividade física (IPAQ) e da escala *Center for Epidemiological Studies – Depression* (CES-D), avaliação da função pulmonar e força muscular respiratória. No segundo momento, foi realizado o teste da caminhada de seis minutos (TC6'), teste da velocidade da marcha e a dinamometria palmar. A coleta de dados foi dividida nesses dois momentos devido à possibilidade dos testes de esforço causarem fadiga no paciente e interferirem nos resultados.

Para a avaliação da carga viral e da contagem de células T CD4, foram utilizadas referências propostas pelo Ministério da Saúde⁹. Em relação à prova de função pulmonar e força muscular respiratória, foi realizado procedimentos de espirometria e manovacuometria (pressão inspiratória máxima (Pimáx) e pressão expiratória máxima (Pemáx)).

O teste de função pulmonar foi realizado por meio da utilização do espirômetro IQTeQespirometer®, seguindo as recomendações de padronização da realização dos testes de acordo com a *American Thoracic Society* (ATS)¹⁰. Os parâmetros avaliados foram comparados com os valores previstos para a população brasileira¹¹. A avaliação da Pimáx e da Pemáx foi realizada através da utilização do manovacuômetro MVD300 – Globalmed®, equipado com adaptador de bucais e contendo uma válvula de escape¹². O método utilizado e as referências de normalidade respeitaram a descrição do estudo de Neder et al.¹³.

Para a avaliação da capacidade funcional (CF), foi utilizado o TC6', respeitando o método descrito pelo *guideline* da ATS¹⁴, de acordo com os parâmetros de normalidade na população brasileira¹⁵.

A SF foi avaliada através da aplicação do fenótipo de fragilidade (FF)¹⁶, nos quais foram verificados os seguintes itens: perda de peso não intencional, fraqueza muscular, relato de exaustão, baixo nível de atividade física e diminuição da velocidade de marcha. Os indivíduos que apresentaram três ou mais componentes do fenótipo foram classificados como frágeis. Aqueles com um ou dois componentes foram classificados como pré-frágeis e os que não apresentaram nenhum componente do fenótipo foram classificados como não frágeis. O item perda de peso foi avaliado ao questionar os indivíduos a respeito da perda de 4,5 kg ou superior a 5% do peso corporal nos últimos 12 meses não intencionalmente (sem dieta ou exercícios). Para verificar a presença de exaustão, foram aplicadas duas questões da escala CES-D¹⁷: “senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais” e “não consegui levar adiante minhas coisas”. Participantes que pontuassem 2 ou 3 para qualquer uma das duas questões, pontuavam para o critério de fragilidade¹⁶.

O nível de atividade física dos participantes foi mensurado por meio da versão curta do questionário IPAQ¹⁸. Os indivíduos classificados como sedentários ou insuficientemente ativos pontuaram no critério fragilidade.

A força muscular foi avaliada por meio da mensuração da preensão palmar, em Kgf, por meio do dinamômetro Saehan®. O teste foi realizado conforme método proposto por Fess¹⁹. O resultado final foi obtido mediante cálculo da média aritmética dos três valores registrados e comparados com o valor de referência de acordo com o gênero e a idade²⁰. A velocidade da caminhada foi avaliada através da cronometragem do tempo gasto para o paciente percorrer a distância de 4,6 m em terreno plano. Foi considerado como “velocidade da marcha preservada” em caso de velocidade superior a 0,80 m/s²¹.

Este estudo foi realizado cumprindo os requisitos do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)²² – conforme adequado para os estudos transversais epidemiológicos observacionais. Para a análise dos resultados, os dados foram submetidos à análise estatística descritiva, seguido de testes de associação com o emprego do teste qui-quadrado, para variáveis categóricas e de comparação com o uso do teste t Student ou de Mann-Whitney, para comparação das variáveis contínuas. O nível de significância estatístico utilizado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

No total, 35 pacientes foram triados no estudo. Desses, cinco foram excluídos, sendo quatro por não terem comparecido no segundo momento da avaliação e um por ter apresentado dificuldade para a locomoção. Dos 30 pacientes que concluíram o estudo, 27 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino, sendo a média de idade de 41 ± 11 anos. A caracterização dos dados gerais da população estudada segue na Tabela 1.

Tabela 1. Dados gerais da população estudada

Variáveis	Grupos		Valor de p
	Pré-frágil (n=9) % (n)	Frágil (n=21) % (n)	
Idade	37,33±11,9	44,52±10,19	0,104
Sexo			
Masculino	100% (9)	86% (18)	0,232
Feminino	0	14% (3)	
IMC			
Eutrófico	55,5% (5)	28,5% (6)	0,391
Baixo peso	11% (1)	43% (9)	
Pré-obeso	22,5% (2)	14% (3)	
Obeso I	11% (1)	9,5% (2)	
Obeso II	0	5% (1)	
Tempo de diagnóstico do HIV			
<2 anos	22% (2)	19% (4)	0,547
2 a 4 anos	56% (5)	38% (8)	
>4 anos	22% (2)	43% (9)	
Tabagista			
Sim	22% (2)	33,5% (7)	0,543
Não	78% (7)	66,5% (14)	
Etilista			
Sim	11% (1)	9,5% (2)	0,894
Não	89% (8)	90,5% (19)	
Comorbidades			
Presente	0% (0)	30% (8)	0,031*
Ausente	100% (9)	70% (13)	
Coinfecção**			
Uma	89% (8)	91% (19)	0,667
Duas	11% (1)	4,5% (1)	
Três	0% (0)	4,5% (1)	

Os resultados estão apresentados em média±desvio-padrão e em frequência relativa (frequência absoluta). IMC: índice de massa corporal; **Descrição de uma a três coinfeções; *p<0,05.

Com relação à carga viral e níveis de T CD4, visualizado na Tabela 2, os grupos apresentaram similaridades em seus resultados.

Tabela 2. Carga viral e níveis de T CD4 nos dois grupos estudados

Variáveis	Grupos		Valor de p
	Pré-frágil (n=9) % (n)	Frágil (n=21) % (n)	
Carga viral			
Não detectado	22% (2)	33,5% (7)	0,762
Inferior ao limite mínimo	22% (2)	28,5% (6)	
Baixo	34% (3)	28,5% (6)	
Elevado	22% (2)	9,5% (2)	
T CD4			
Recomendado	34% (3)	24% (5)	0,860
Baixo	22% (2)	38% (8)	
Muito baixo	22% (2)	19% (4)	
Moderado	22% (2)	19% (4)	

Os resultados são apresentados em frequência relativa (frequência absoluta).

Quanto ao laudo da espirometria, houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, com predomínio de distúrbio ventilatório restritivo (DVR) nos indivíduos frágeis. A média do valor da Pimáx no grupo pré-frágil foi de $-103,5 \pm 33,45$ cmH₂O e, nos frágeis, de $-103,28 \pm 46,67$ cmH₂O. Já a Pemáx, os valores entre grupos foram, respectivamente, de $110,5 \pm 26,5$ cmH₂O e $97,5 \pm 27,5$ cmH₂O. Nessa comparação não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados. Ao analisar a CF, houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, sendo encontrado maior comprometimento nos indivíduos considerados frágeis (Tabela 3).

Tabela 3. Função pulmonar, força muscular ventilatória e capacidade funcional da população estudada

Variáveis	Grupos		Valor de p
	Pré-frágil (n=9) % (n)	Frágil (n=21) % (n)	
Espirometria			
Normal	55,5% (5)	4,7% (1)	0,011*
DVR leve	33,3% (3)	42,8% (9)	
DVR moderada	0% (0)	23,8% (5)	
DVR grave	11,1% (1)	28,5% (6)	
Pimáx			
Normal	66,6% (6)	52,3% (11)	0,469
Reduzida	33,3% (3)	47,6% (10)	
Pemáx			
Normal	33,3% (3)	28,5% (6)	0,794
Reduzida	66,6% (6)	71,4% (15)	
TC6 [†]			
Normal	55,5% (5)	4,7% (1)	0,001*
Abaixo do esperado	44,4% (4)	95,2% (20)	

Os resultados estão em frequência relativa (frequência absoluta). DVR: distúrbio ventilatório restritivo; Pimáx: Pressão inspiratória máxima; Pemáx: Pressão expiratória máxima; TC6: teste de caminhada de seis minutos. *p<0,05.

DISCUSSÃO

Observou-se alta prevalência da SF nos indivíduos estudados. Até o presente momento, são poucos os estudos que abordam a SF na população brasileira com o HIV/AIDS. Estudos recentes sugerem que indivíduos infectados pelo HIV têm a função física reduzida e estão em maior risco de fragilidade^{23,24}. De fato, alguns pacientes infectados pelo vírus manifestam características de fragilidade em uma idade muito mais jovem em comparação com pacientes não infectados²³.

A presença de coinfeções e comorbidades no nosso estudo foi maior nos indivíduos frágeis. A diferença estatística, porém, permaneceu somente na variável comorbidade. Alguns estudos demonstraram que tais complicações podem ocorrer tanto em pacientes jovens quanto nos idosos^{24,25}.

Apesar da literatura associar a ocorrência da SF ao HIV a baixos níveis de CD4, descontrole clínico da doença e elevados níveis de CV², há controvérsias sobre essa associação entre a função física e a contagem dos linfócitos CD4+, sugerindo que a classificação clínica é mais importante do que a laboratorial para determinar a incapacidade física na AIDS²⁶.

A partir da utilização da TARV, alguns estudos relataram o predomínio de doenças respiratórias crônicas. No entanto, é difícil discriminar até que ponto a infecção pelo HIV interfere nesse achado ou se isso se deve ao fato de que, com a introdução da TARV, os pacientes tiveram um aumento da longevidade; a associação do HIV com o tabagismo também pode contribuir para o aumento da prevalência de doenças respiratórias⁷.

Houve, também, um predomínio de distúrbios ventilatórios restritivos. Apesar dos achados da literatura em relação à função pulmonar de pessoas com HIV serem limitados em relação à extensão e os tipos de anormalidades encontradas⁷, a maioria dos estudos reportam predomínio de distúrbios ventilatórios obstrutivos^{8,27,28}. Porém, devido à alta ocorrência de coinfeções respiratórias em pessoas com AIDS e a existência simultânea de doenças respiratórias crônicas e/ou o hábito do tabagismo, torna-se difícil descrever os reais efeitos respiratórios da infecção pelo HIV. Uma provável explicação para nossos achados foi a baixa prevalência de fumantes na amostra estudada.

Em relação à força muscular respiratória, não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados. No entanto, estudos sugerem que o comprometimento muscular respiratório no HIV pode ocorrer por três principais fatores: (1) devido à própria infecção pelo HIV; (2) diante de efeitos colaterais provocados pelo uso prolongado da TARV;

ou (3) de forma secundária devido às alterações metabólicas, infecciosas, e processos vasculíticos^{29,30}. Nas três hipóteses citadas, são descritas a toxicidade mitocondrial, a redução da atividade das enzimas oxidativas, o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e a ocorrência de lipodistrofia, interferindo diretamente na função cardiorrespiratória²⁹⁻³¹. O tamanho amostral da presente pesquisa pode ter sido um fator limitante para o estudo do comprometimento muscular relacionado à infecção com o HIV.

A CF, por meio do TC6', foi comprometida de forma mais acentuada no grupo frágil. A infecção pelo HIV tem a propensão de envolver múltiplos órgãos e sistemas, produzindo uma grande variedade de condições debilitantes que podem comprometer a independência funcional dos pacientes – isso é especialmente verdade quando se considera o número de complicações neurológicas, neuromusculares, cardíacas e pulmonares associadas à infecção sintomática pelo HIV²⁶.

A debilidade física consequente à doença pode comprometer a independência do paciente, sua vida profissional e produtividade, gerando problemas sociais e econômicos²⁶. No entanto, poucos trabalhos abordaram a incapacidade funcional e/ou a evolução do desempenho funcional conforme o tempo da doença³²⁻³⁴. Richert et al.⁶ avaliaram longitudinalmente a CF, a locomoção e o desempenho muscular dos membros inferiores de 354 pessoas com HIV. Os autores concluíram que o desempenho muscular dos membros inferiores e a CF estiveram comprometidos, sendo associados a quedas. Esses resultados sugerem que alterações motoras são de relevância clínica no perfil populacional estudado; porém, diferentemente do nosso estudo, esses indivíduos não foram avaliados por meio do fenótipo da fragilidade.

Um estudo de intervenção³⁵, com pacientes HIV participantes de um programa de reabilitação foi avaliado na admissão o desempenho no TC6', flexibilidade, força dos membros superiores e qualidade de vida. Dos 20, sete indivíduos (35% da amostra) não conseguiram completar o TC6'.

Erlanson et al.³⁶ relataram que o comprometimento funcional moderado é comum entre os indivíduos infectados pelo HIV de meia-idade. A CF foi analisada por meio de três instrumentos: (1) avaliação do fenótipo da fragilidade, (2) teste de desempenho físico e (3) o teste de caminhada de 400 m. Um outro estudo³⁷, realizado com crianças infectadas pelo HIV, resultou no pior desempenho no TC6' quando comparadas com crianças não infectadas, sendo que a maior porcentagem de CD4 foi associada à maiores distâncias percorridas no teste. Embora atualmente a literatura traga

poucos estudos relacionados à CF nessa população, tais achados confirmam o acometimento do declínio funcional em indivíduos de idades variáveis.

Podemos apontar como limitações do estudo o fato da amostra ser pouco expressiva. Houve dificuldade no processo de coleta devido à necessidade de realização dos testes em dois momentos distintos, além de se tratar de uma população específica e um curto período de coleta. No entanto, vale ressaltar que esta pesquisa foi um dos primeiros estudos que investigou a associação entre a infecção pelo HIV e a síndrome da fragilidade numa amostra brasileira.

CONCLUSÃO

A SF acometeu todos os indivíduos infectados pelo HIV com maior comprometimento da espirometria, da capacidade funcional e com presença de comorbidades nos indivíduos considerados frágeis, sem associação com as variáveis relacionadas à infecção pelo HIV.

REFERÊNCIAS

- Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(11):1279-86. doi: 10.1093/gerona/62.11.1279
- Ianas V, Berg E, Mohler MJ, Wendel C, Klotz, SA. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013;12(1):62-6. doi: 10.1177/1545109712457241
- Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, et al. Risk factors for falls in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):484-9. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182716e38
- Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: epidemiology, biology, measurement, interventions, and research needs. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(6):340-8. doi: 10.1007/s11904-016-0334-8
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
- Richert L, Brault M, Mercié P, Dauchy FA, Bruyand M, Greib C, et al. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients. *AIDS*. 2014;28(10):1441-9. doi: 10.1097/QAD.0000000000000246
- Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):790-6. doi: 10.1164/rccm.200912-1858OC
- Campo M, Oursler KK, Huang L, Goetz MB, Rimland D, Hoo GS, et al. Association of chronic cough and pulmonary function with 6-minute walk test performance in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(5):557-63. doi: 10.1097/QAI.0000000000000086
- Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18. doi: 10.1164/ajrccm/144.5.1202
- Duarte AAO, Pereira CAC, Rodrigues SCS. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35.
- Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 3):S155-65.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Nery Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
- Britto RR, Probst VS, Andrade AFD, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-63. doi: 10.1590/S1413-35552012005000122
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
- Batistoni SST, Neri AL, Cupertino AP. Validade e confiabilidade da versão brasileira da center for epidemiological scale - depression (CES-D) em idosos brasileiros. *Psico USF*. 2010;15(1):13-22.
- Benedetti TRB, Antunes PC, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):11-6.
- Fess, EE. Documentation: essential elements of an upper extremity assessment battery. In: Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD. *Rehabilitation of the hand: surgery and therapy*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1995.
- Bohannon, RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills*. 2002;93(2):323-8. doi: 10.2466/pms.2001.93.2.323
- Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an international academy on nutrition and aging (IANA) task force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9. doi: 10.1007/s12603-009-0246-z
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559-65.
- Shah K, Hilton TN, Myers L, Pinto JF, Luque AE, Hall WJ. A new frailty syndrome: Central obesity and frailty in older adults

- with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(3):545-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03819.x
24. Righetto RC, Reis RK, Reinato LAF, Gir E. Comorbidades e coinfeções em pessoas vivendo com HIV/Aids. *Rev Rene*. 2014;15(6):942-8. doi: 10.15253/2175-6783.2014000600006
 25. John M. The clinical implications of HIV infection and aging. *Oral Dis*. 2016;22(Suppl 1):79-86. doi: 10.1111/odi.12473
 26. O'Dell MW, Crawford A, Bohi ES, Bonner FJ Jr. Disability in persons hospitalized with AIDS. *Am J Phys Med Rehabil*. 1991;70(2):91-5. doi: 10.1097/00002060-199104000-00008
 27. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326-33. doi: 10.1378/chest.130.5.1326
 28. George MP, Kannass M, Huang L, Sciurba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS One*. 2009;4(7):e6328. doi: 10.1371/journal.pone.0006328
 29. Fernandes TAB, Trombeta A, Fraga JCS, Vieira RC Jr, Prestes J, et al. Efeitos do treinamento físico combinado realizado na intensidade do limiar anaeróbio sobre a composição corporal e sistema imune de sujeitos com HIV. *Rev Bras Ciênc Mo-v*. 2013;21(4):5-12.
 30. Brito CJ, Mendes EL, Bastos AA, Nóbrega OT, Paula SO, Córdova C. O papel do exercício na era da terapia anti-retroviral fortemente ativa. *Rev Bras Ciênc Mov*. 2010;18(4):109-16.
 31. Ortmeyer HK, Ryan AS, Hafer-Macko C, Oursler KK. Skeletal muscle cellular metab-olism in older HIV-infected men. *Physiol Rep*. 2016;4(9):e12794. doi: 10.14814/phy2.12794
 32. Terzian AS, Holman S, Nathwani N, Robison E, Weber K, Young M, et al. Factors associated with preclinical disability and frailty among HIV-infected and HIV-uninfected women in the era of cART. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(12):1965-74. doi: 10.1089/jwh.2008.1090
 33. Oursler KK, Katzel LI, Smith BA, Scott WB, Russ DW, Sorkin JD. Prediction of cardiorespiratory fitness in older men infected with the human immunodeficiency virus: clinical factors and value of the six-minute walk distance. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(11):2055-61. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02495.x
 34. Richert L, Dehail P, Mercié P, Dauchy FA, Bruyand M, Greib C, et al. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS*. 2011;25(6):797-805. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283455dff
 35. Brown D, Claffey A, Harding R. Evaluation of a physiotherapy-led group rehabilitation intervention for adults living with HIV: referrals, adherence and outcomes. *AIDS Care*. 2016;28(12):1495-505. doi: 10.1080/09540121.2016.1191611
 36. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV-Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(2):209-15. doi: 10.1097/QAI.0b013e318289bb7e
 37. Sims Sanyahumbi AE, Hosseinipour MC, Guffey D, Hoffman I, Kazembe PN, McCrary M, et al. HIV-infected children in Malawi have decreased performance on the 6-minute walk test with preserved cardiac mechanics regardless of antiretroviral treatment status. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(7):659-64. doi: 10.1097/INF.0000000000001540