



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANNA GABRIELA REZENDE DOS SANTOS

ESTADO FUNCIONAL, QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO PULMONAR DE
PESSOAS VIVENDO COM HIV COM SEQUELAS DE COVID-19 APÓS 2 ANOS
DE DOENÇA AGUDA.

Manaus

2023

ANNA GABRIELA REZENDE DOS SANTOS

ESTADO FUNCIONAL, QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO PULMONAR DE
PESSOAS VIVENDO COM HIV COM SEQUELAS DE COVID-19 APÓS 2 ANOS
DE DOENÇA AGUDA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na linha de pesquisa II: Saúde baseada em evidência.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fonseca de Almeida e Val

Manaus

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S237e Santos, Anna Gabriela Rezende dos
Estado funcional, qualidade de vida e função pulmonar de
pessoas vivendo com HIV com sequelas de COVID-19 após 2 anos
de doença aguda / Anna Gabriela Rezende dos Santos . 2023
64 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Fernando Fonseca de Almeida e Val
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade
Federal do Amazonas.

1. Capacidade funcional. 2. Hiv. 3. Aids. 4. Pvhiv. 5. Covid-19. I.
Val, Fernando Fonseca de Almeida e. II. Universidade Federal do
Amazonas III. Título

ANNA GABRIELA REZENDE DOS SANTOS
ESTADO FUNCIONAL, QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO PULMONAR DE
PESSOAS VIVENDO COM HIV COM SEQUELAS DE COVID-19 APÓS 2 ANOS
DE DOENÇA AGUDA.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Fonseca de Almeida e Val

PRESIDENTE

Prof. Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas

MEMBRO INTERNO

Prof. Dra. Márcia Almeida de Araújo Alexandre

MEMBRO EXTERNO

1. Prof. Dr. Fernando Fonseca de Almeida e Val – Presidente – Membro interno – UFAM
2. Prof. Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas – Membro interno – UFAM
3. Prof. Dra. Márcia Almeida de Araújo Alexandre – Membro externo – (UEA)
4. Prof. Dr. Mateus Rossado – Membro Suplente interno – UFAM
5. Prof. Dr. Vanderson de Souza Sampaio – Membro Suplente externo – UEA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho em especial à população que vive com HIV e a todos os profissionais que se especializam diariamente para oferecer o melhor tratamento, assim como atenção, acolhimento e esperança. Me sinto lisonjeada em poder contribuir com a ciência e com a melhora da qualidade de vida desta população.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, eu gostaria de agradecer à Deus que mesmo em momentos de fragilidade, estresses e doenças, manteve-me com fé todos os dias para que eu pudesse concluir meus objetivos. Apesar dos enfrentamentos que todos sofremos durante a pandemia da Covid-19 e as perdas pessoais que tive neste período, Deus esteve sempre presente me dando forças e saúde para continuar.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Val que desde do início desta parceria, sempre me ofereceu inúmeras oportunidades de crescimento profissional e muito aprendizado acadêmico. Quando iniciei o Mestrado não esperava chegar onde cheguei, com conhecimento que adquiri e é de extrema importância enfatizar o orgulho que tenho em fazer parte da sua turma de alunos e da sua equipe de Pesquisa.

Registro também a minha gratidão aos meus colegas de Mestrado, alunos do Dr. Fernando Val, que sempre me apoiaram e estiveram dispostos a me orientar. Destes, faço questão de destacar: Jefferson Valente, Raíssa Freire, Cássia Goulart, Christiane Prado, Maria Eduarda, Camila Sato, Bernardo Maia e a uma amiga em especial, Maria Gabriela Vaz, que foi fundamental para o início deste trabalho.

À minha mãe, Maria José Rezende, que sempre me apoiou em tudo que me proponho a fazer, com muito amor e muita paciência. Ao meu pai, Flávio Sandro, que infelizmente não está mais conosco para a conclusão deste trabalho, mas esteve no início de tudo e eu sei o quanto ele tinha orgulho desse passo tão importante na minha vida.

E por último, à Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e ao Programa de Ciências da Saúde (PPGCIS).

RESUMO

Introdução: Os indivíduos acometidos por COVID-19 podem apresentar sequelas que limitam suas atividades de vida diária e capacidade funcional geral. As coinfeções envolvendo COVID-19 podem envolver características peculiares e merecem atenção. Uma das condições mais relevantes, que vem impactando o mundo há décadas com altos índices de infecção e morbimortalidade, é a infecção pelo HIV/AIDS, cuja associação entre grau de imunossupressão, status virológico, medicamentoso e aspectos funcionais, respiratórios e de qualidade de vida ainda carecem de investigações aprofundadas. **Objetivos:** Avaliar as alterações funcionais apresentadas por indivíduos que vivem ou não com HIV, acometidos pela COVID-19. **Métodos:** Estudo transversal comparativo onde indivíduos adultos de ambos os sexos foram avaliados quanto à capacidade funcional e respiratória. Foram incluídos indivíduos que vivem ou não com HIV, acometidos pela Covid-19. **Resultados:** Testes de função pulmonar e teste de caminhada de seis minutos (TC6) foram realizados em 63 indivíduos adultos: Covid-HIV n=12; COVID-19 leve/moderada n=33; COVID-19 grave, n=18. O tempo entre a COVID-19 aguda e as avaliações funcionais ocorreu em média 24±5 meses a partir do primeiro diagnóstico de COVID-19. O grupo Covid-HIV incluiu pacientes com pelo menos 6 meses de adesão à TARV, com níveis médios de CD4 de 768±240 células/mm³, carga viral indetectável (<40 células/mL), sem história ou doenças pulmonares prévias e tempo médio de infecção pelo HIV de 8±5 anos. Sexo masculino foi predominante entre os grupos. O IMC foi 25±3, 28±4 e 32±7 kg/m² em Covid-HIV, Covid-Leve e Covid-Grave, respectivamente (p=0,003). O grupo Covid-HIV caminhou 545m (±93) no TC6, o que foi semelhante ao grupo Covid-Leve (555m±63), mas significativamente maior que o grupo Covid-Grave (435m±84) (p<0,0001). O grupo Covid-HIV apresentou pior volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1, 2,6±0,7 L/s) (p=0,038), capacidade vital forçada (CVF%, 83±11) (p=0,002) e VEF1/CVF (0,80) ±0,1, p=0,004) quando comparado ao grupo Covid-Grave. **Conclusão:** Pessoas vivendo com HIV/AIDS apresentaram pior função pulmonar em comparação com indivíduos sem HIV que tiveram Covid grave e apresentaram resposta semelhante ao TC6 de indivíduos que tiveram Covid moderada/leve.

Palavras-chave: Capacidade funcional, HIV, AIDS, PVHIV, Covid-19, SARS-CoV-2, Qualidade de vida

ABSTRACT

Introduction: Individuals affected by COVID-19 may experience sequelae that limit their activities of daily living and general functional capacity. Co-infections involving COVID-19 may involve peculiar characteristics and deserve attention. One of the most relevant conditions, which has been impacting the world for decades with high rates of infection and morbidity and mortality, is HIV/AIDS infection, whose association between the degree of immunosuppression, virological and medication status and functional, respiratory and quality of life aspects still require in-depth investigations. **Objectives:** To evaluate the functional changes presented by individuals living or not with HIV, affected by COVID-19. **Methods:** Comparative cross-sectional study where adult individuals of both sexes were evaluated for functional and respiratory capacity. Individuals living or not with HIV and affected by Covid-19 were included. **Results:** Pulmonary function tests and the six-minute walk test (6MWT) were performed on 63 adult individuals: Covid-HIV n=12; mild/moderate COVID-19 n=33; Severe COVID-19, n=18. The time between acute COVID-19 and functional assessments occurred on average 24 ± 5 months from the first diagnosis of COVID-19. The Covid-HIV group included patients with at least 6 months of adherence to ART, with average CD4 levels of 768 ± 240 cells/mm³, undetectable viral load (<40 cells/mL), no history or previous lung diseases and average time of HIV infection of 8 ± 5 years. Male gender was predominant among the groups. The BMI was 25 ± 3 , 28 ± 4 and 32 ± 7 kg/m² in Covid-HIV, Covid-Mild and Covid-Severe, respectively ($p=0.003$). The Covid-HIV group walked $545\text{m} (\pm 93)$ in the 6MWT, which was similar to the Covid-Mild group ($555\text{m}\pm 63$), but significantly greater than the Covid-Severe group ($435\text{m}\pm 84$) ($p<0.0001$). The Covid-HIV group had worse forced expiratory volume in the first second (FEV₁, 2.6 ± 0.7 L/s) ($p=0.038$), forced vital capacity (FVC%, 83 ± 11) ($p=0.002$) and FEV₁/FVC (0.80). ± 0.1 , $p=0.004$) when compared to the Covid-Severe group. **Conclusion:** People living with HIV/AIDS had worse lung function compared to individuals without HIV who had severe Covid and showed a similar response to the 6MWT of individuals who had moderate/mild Covid.

Keywords: Functional capacity, HIV, AIDS, PLWH, Covid-19, SARS-CoV-2, Quality of life

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 hab.) por diagnóstico no Brasil, 2011 a 2021. Fonte: SINAN, SISCEL/SICLOM	19
Figura 2: Casos de Covid-19 acumulados no Brasil em 16 de março de 2023. Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde.....	23
Figura 3: Resumo epidemiológico por região do Painel Covid-19 Amazonas pela Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - FVS de 2020 a 2022. Fonte: FVS (2022)	24
Figura 4: Etapas e operacionalização da pesquisa.....	34
Figura 5: Correlação de Pearson entre TC6m x PEMáx e SF-36 score total x PEMáx (cmH2O) no grupo HIV-COVID.....	37
Figura 6: Correlação de Pearson entre TC6m x FEV1 e TC6m x CVF nos três grupos	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e da infecção por HIV	36
Tabela 2: Avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 em indivíduos que vivem com HIV	37
Tabela 3: Características clínicas, funcionais e de função pulmonar de indivíduos com COVID	38

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E UNIDADES DE MEDIDA

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AVDs	Atividades de vida diária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
FAPEAM	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
POSGRAD	Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
SF-36	36-item Short Form survey
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TARV	Terapia antirretroviral
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COVID-19	Doença respiratória causada pelo coronavírus 19
SARS-CoV-2	Novo Coronavírus
TC6m	Teste de caminhada de 6 minutos
IMC	Índice de massa corporal
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
DCV	Doença Cardiovascular
AFVD	Atividade física de vida diária
T CD4+	Linfócitos

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
Sinan	Sistema de informação de agravo de notificação
ARS	Síndrome Retroviral Aguda
SF	Síndrome da fragilidade
ITRNt	Inibidores da Transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRN	Inibidores da Transcriptase reversa análogos de nucleotídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase reversa não análogos
IP	Inibidores de Protease
IF	Inibidores da Fusão Celular
INI	Inibidores de Integrase
CoVs	Coronavírus
RNA	Ácido Ribonucleico
HCoVs	Coronavírus Humanos
ECA-2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
PASC	Síndrome Pós-Aguda de Covid-19) ou Covid Longa
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
TECP	Teste de Esforço Cardiopulmonar
VO ₂	Consumo máximo de oxigênio
O ₂	Oxigênio
MRC	Medical Research Council
CmH ₂ o	Centímetros de água

PI_{max} Pressão inspiratória máxima

PE_{max} Pressão expiratória máxima

ATS American Thoracic Society

VEF1 Volume expiratório forçado no primemiro segundo

CVF Capacidade vital forçada

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	14
2.	JUSTIFICATIVA.....	16
3.	OBJETIVOS.....	17
4.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
1.	HIV/AIDS.....	18
4.1.1.	Aspectos epidemiológicos.....	18
4.1.2.	Aspectos Clínicos.....	20
4.1.3.	Terapia Antirretroviral.....	21
4.2.	COVID-19.....	22
4.2.1.	O novo coronavírus.....	24
4.2.2.	Fisiopatologia e quadro clínico da COVID-19.....	25
4.2.3.	PASC (Síndrome Pós-Aguda de Covid-19) ou Covid Longa.....	26
4.2.4.	Funcionalidade em PASC/Covid Longa.....	28
4.3.	HIV/AIDS e COVID-19.....	29
5.	MÉTODOS.....	31
5.1.	Desenho do estudo.....	31
5.2.	Local do estudo e período de coleta de dados.....	31
5.3.	Participantes e amostra.....	31
5.4.	Critérios de Inclusão.....	32
5.5.	Critérios de Exclusão.....	32
5.6.	Procedimentos avaliativos.....	32
5.6.1.	Avaliação inicial.....	32
5.6.2.	Avaliação da Capacidade Funcional.....	33
5.6.3.	Força Muscular Respiratória.....	33
5.6.4.	Função Pulmonar.....	33
5.6.5.	Avaliação da Qualidade de vida.....	33
5.7.	Etapas das coletas de dados.....	34
5.8.	Plano Analítico.....	35
5.9.	Registro de dados e aspectos éticos.....	35
6.	RESULTADOS.....	36
7.	DISCUSSÃO.....	39
8.	FINANCIAMENTO.....	41
9.	REFERÊNCIAS.....	42
10.	APÊNDICES.....	51
10.1.	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	51
10.2.	Apêndice B – Ficha de avaliação.....	60

1. INTRODUÇÃO

Até novembro de 2023, a pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela nova síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) resultou em mais de 700 milhões de infecções confirmadas e cerca de 6 milhões de mortes globalmente (1). População negra, sexo masculino, idade mais avançada, obesidade (índice de massa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²), diabetes mellitus, hipertensão, doença cardiopulmonar grave e outras condições crônicas foram relatados como contribuintes a desfechos desfavoráveis em COVID-19, incluindo risco aumentado de mortalidade (2–4).

Em comparação com a população em geral, as pessoas que vivem com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) conferem maior risco de COVID-19 grave e desfechos clínicos adversos (5,6). Isso foi atribuído à observação de que PVH (Pessoas vivendo com HIV) tendem a ter uma carga maior de fatores de risco associados ao estilo de vida e comorbidades subjacentes, além de ter um estado inflamatório sistêmico basal já elevado que poderia potencialmente aumentar ou amplificar a síndrome de liberação de citocinas — ou "tempestade de citocinas" — que foi descrito no cenário de COVID-19(4,7).

No entanto, evidências emergentes que descrevem as características clínicas de COVID-19 em PVH tem apresentado resultados divergentes. Estudos da Europa e da América do Norte (8,9) não observaram diferenças substanciais nas taxas de morbidade e mortalidade entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e coortes não-HIV de pacientes hospitalizados com COVID-19, com a maioria dos pacientes infectados pelo HIV nesses estudos em uso contínuo na terapia antirretroviral (TART) e com supressão viral. Por outro lado, dados recentes de dois grandes estudos de base populacional da África do Sul (10) e do Reino Unido (11) encontraram um aumento de 2 e 2,6 vezes no risco de morte por COVID-19, respectivamente, entre PVH em comparação com pessoas não-HIV. Uma proporção significativa de pessoas se recuperando da COVID-19 desenvolve sequelas pós-doença aguda de infecção por SARS-CoV-2 e sintomas persistentes que podem ser prolongados e interferir nas atividades de vida diária(12), aumentando a carga de doenças e deficiências (13).

Além disso, estima-se que em 2030, 73% de PVH globalmente terão mais de 50 anos, onde 84% desenvolverão ao menos uma comorbidade, que, na maioria dos casos, se apresentará como doença cardiovascular (DCV) (14). As DCV possuem maior prevalência dentre as demais comorbidades em PVH com risco até 2 vezes maior em comparação à população em geral (15,16). É reconhecido um aumento na prevalência de síndrome da fragilidade (SF), vulnerabilidade física e mental em PVH mais velhas, com importante associação à morbimortalidade (17). Esta síndrome representa tanto uma manifestação como um fator colaborador às complicações do envelhecimento de PVH (18). Consequências da síndrome incluem quedas, hospitalizações, mais medicações e maior mortalidade, representando um importante problema de saúde pública (19). Prevê-se, assim, aumento de terapia farmacológica em PVH e concomitante aumento de eventos adversos relacionados ao uso de TARV e demais medicamentos (20).

Assim, questões cruciais em torno das associações entre o estado funcional, qualidade de vida, grau de imunossupressão, status virológico, classe de ARV, e sua aderência, e COVID-19 em PVH permaneceram amplamente sem respostas e são o foco da investigação contínua sobre a natureza e as interações entre HIV e SARS-CoV-2.

2. JUSTIFICATIVA

Até o momento, evidências acerca da temática da coinfeção PVH e COVID-19 são conflitantes. Com o desenvolvimento da vacina e sua crescente distribuição, a morbimortalidade vem diminuindo. No entanto, e apesar disso, aqueles que desenvolvem COVID-19 podem desenvolver, ou permanecer com sequelas que limitam o desenvolvimento de atividades de vida diária e funcionalidade em geral. Questões em torno das associações entre o estado funcional, nível de atividade física na vida diária (AFVD), grau de imunossupressão, status virológico, uso e aderência de terapia antirretroviral (TARV), função endotelial, inflamação basal, e resposta ao exercício, em PVH que tiveram COVID-19, permanecem sem respostas. O objetivo deste estudo é verificar se PVH que tiveram COVID-19 acima de 18 anos de idade possuem pior capacidade funcional em relação a indivíduos que não vivem com HIV e foram infectados por COVID-19 leve, moderado e/ou grave. Com o presente estudo, espera-se contribuir com evidências acerca de sequelas funcionais em uma população negligenciada.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o estado funcional, qualidade de vida e função pulmonar de pessoas vivendo com HIV com sequelas pós-agudas de covid-19 após 2 anos de doença.

3.2. Objetivos específicos

Avaliar a função pulmonar e a capacidade funcional de indivíduos que vivem ou não com HIV e foram acometidos pela COVID-19;

Verificar se o perfil de sequelas pós-agudas de Covid-19 de PVHIV se assemelha ao perfil de indivíduos que tiveram Covid-19 leve ou grave;

Avaliar a qualidade de vida de indivíduos com PVHIV.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

1. HIV/AIDS

Entre 1977 e 1978 os primeiros casos de condição imunossupressora começaram a ser notificados nos Estados Unidos, Haiti e África Central. Em 1981, no Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, pesquisadores registravam os primeiros casos oficiais da doença, nomeada AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) (21). Pesquisadores buscavam formas de diagnosticar o vírus entre 1983 e 1985 e então, descobre-se que a AIDS é a fase final de uma doença causada por um retrovírus (22).

O vírus foi estudado e isolado em diferentes concentrações fluidas e orgânicas, como: sangue, esperma, secreções vaginais, saliva, urina e leite materno. Não há registros de infecção por meio de saliva ou urina (23). A infecção ocorre quando há contato com a mucosa da pessoa infectada, sendo a maneira mais comum de transmissão a partir da relação sexual sem uso de preservativo, mas também pode ocorrer por transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, contato com feridas ou na gravidez (durante a gravidez, no parto ou no aleitamento materno (24).

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus que causa disfunção crônica de maneira progressiva no sistema imunológico, devido a destruição dos linfócitos T CD4+, que tem um papel importante na identificação e combate à bactérias, vírus e outros patógenos que invadem o organismo. Devido às consequências dos comprometimentos do sistema imunológico, pessoas infectadas pelo vírus do HIV podem acabar desenvolvendo a AIDS, caracterizada por baixos níveis de linfócitos T CD4+ no organismo (25,26).

4.1.1. Aspectos epidemiológicos

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), apontam que globalmente, 39 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com o HIV em 2022, e destas, 29,8 milhões possuem acesso à terapia antirretroviral. O relatório estima que, desde o início da epidemia, mais de 85 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV, e que mais de 40

milhões morreram por conta de doenças relacionadas à AIDS. As mortes relacionadas à AIDS foram tiveram um pico em 2004, e desde então, foram reduzidas em mais de 69%, sendo que desde 2010, a mortalidade diminuiu 55% entre mulheres e meninas e 47% entre homens e meninos (27).

De acordo com relatório da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), estima-se que o número de novos casos de HIV na América Latina tenha aumentado 21% desde 2010. A epidemia de HIV na Região das Américas afeta principalmente alguns grupos populacionais chave, incluindo gays e homens que fazem sexo com homens, mulheres trans e trabalhadores(as) do sexo. Na América Latina, segundo dados mais recentes da OPAS, esses grupos são responsáveis por aproximadamente metade das novas infecções. Quanto à mortalidade, o índice de mortes relacionadas à AIDS diminuiu de 41 mil em 2010 para 37 mil em 2019 (28).

No Brasil, de 2000 a 2022, foram registrados 878.878 casos de AIDS, considerando as notificações no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), com uma taxa de detecção de 16,05/100 mil habitantes, totalizando, no período de 1980 a 2022, 1.088.536 casos de AIDS detectados no país (Figura 1). Desde o ano de 2013, observa-se um declínio na taxa de detecção de AIDS no país. De 2007 a 2020, o Sinan apresentou 342.459 notificações de casos de infecção por HIV no Brasil, sendo 152.029 (44,4%) na região Sudeste, 68.385 (20%) na região Sul, 65,106 (19%) na Região Nordeste, 30.943 (9%) na região Norte e 25.966 (7,6%) na região Centro-Oeste (29).

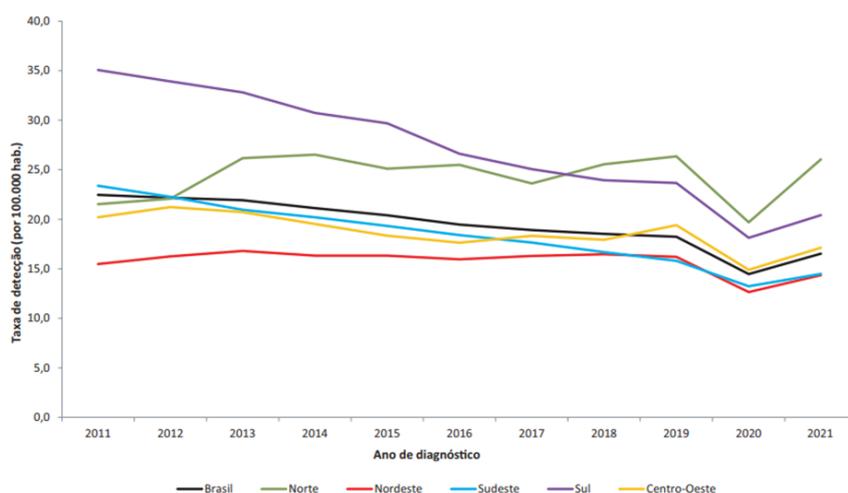


Figura 1: Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 hab.) por diagnóstico no Brasil, 2011 a 2021. Fonte: SINAN, SISCEL/SICLOM

Foram notificados 21.695 casos de AIDS no Amazonas desde o início da epidemia, em 1980, e acompanhando o restante do país, as notificações se concentram entre homens (15.087), quando grande parte da taxa de detecção de AIDS no estado foi em jovens com idades entre 15 e 24 anos (36,7/100 mil habitantes), tendo como a principal via de transmissão a sexual. No estado, a taxa bruta de mortalidade foi de 7/100 mil habitantes em 2020. Desde 2015, o Amazonas se destaca entre os estados que apresentam elevados coeficientes de mortalidade, ao lado do Rio de Janeiro e Pará, e em 2013 chegou a ser o segundo maior do país (30).

O maior índice de mortalidade por AIDS registra-se na capital, que apresenta aumento significativo a cada ano. Os casos concentram-se em Manaus (86,7%), seguida por Parintins (2,3%), Itacoatiara (1,5%) e Tabatinga (0,1%). Em 2018, Manaus ocupou o 5º lugar no ranking das maiores taxas de detecção de HIV. A incidência é maior entre homens, e a idade mais prevalente é de 24 a 34 anos (31).

4.1.2. Aspectos Clínicos

Indivíduos infectados pelo HIV podem levar um tempo variável para desenvolver a AIDS, podendo demorar até 10 anos ou mais, e há aqueles que nunca entram no quadro clínico de AIDS, chamados de “HIV não progressores”, que apresentam controle natural da infecção e permanecem assintomáticos. A infecção pode ser dividida em 3 fases: infecção aguda, fase assintomática (latência clínica ou incubação) e AIDS (32).

Os sintomas mais comuns apresentados pelo infectado, são: febre, inflamação dos gânglios linfáticos, crescimento do baço e do fígado, alterações elétricas do coração e/ou inflamação das meninges nos casos graves (33). Na fase inicial da doença, ocorre sintomatologia inespecífica como febre e mialgia. Na sequência, ocorre um longo período de latência até que os níveis de CD4+ estejam deprimidos. Com o sistema imunológico comprometido, o indivíduo se torna vulnerável a uma grande variedade de doenças graves, chamadas “infecções oportunistas” (34).

As manifestações do HIV ocorrem de acordo com cada fase da infecção. Na fase aguda ou Síndrome Retroviral Aguda (ARS), os sintomas podem durar de duas a quatro semanas há uma reprodução em massa do vírus pelo organismo. Na assintomática ou crônica, o vírus entra em estado de retardo da proliferação e os sintomas estão

relacionados à distúrbios no sistema cardiovascular e metabólico. Por último, na fase grave da doença, ocorre o surgimento da AIDS em decorrência dos baixos níveis de linfócitos T CD4+ e geralmente esta fase está associada aquelas pessoas que não realizaram nenhum tipo de terapia antirretroviral (33,35).

Devido a todo o processo replicativo do vírus e a evolução dos sintomas, as pessoas que vivem com HIV podem apresentar uma deterioração orgânica crônica, causando redução da função física e impactando diretamente a sua capacidade de realizar as atividades de vida diária (AVD), aumentando o risco de desenvolvimento da síndrome da fragilidade principalmente na população com idade superior a 50 anos (34,36).

4.1.3. Terapia Antirretroviral

Em 1987, foi aprovado o primeiro medicamento para o tratamento da AIDS (37). O objetivo inicial da terapia antirretroviral foi retardar a pandemia do HIV. À medida que a mortalidade em pacientes com HIV começou a diminuir em meados de 1996, principalmente após a introdução de programas de tratamento combinados, houve mudança de metas de tratamento, visando prolongar a vida e a saúde dos indivíduos que vivem com HIV (38). Desde então, o TARV vem passando por mudanças significativas. Atualmente, existem 8 grupos de medicamentos antirretrovirais disponíveis para uso: (i) Inibidores da Transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRN); (ii) Inibidores da Transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNt), (iii) Inibidores da Transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNN), (iv) Inibidores de Protease (IP), (v) Inibidores da Fusão Celular (IF), (vi) Inibidores do receptor CCR5, (vii) Inibidores da Maturação e (viii) Inibidores de Integrase (INI) (38,39).

Mesmo com a melhora dos indicadores de HIV/AIDS no mundo após o implemento da TARV, a doença continua sendo um desafio para os sistemas de saúde pública (40–44). Decidir qual droga antirretroviral (e possíveis combinações) usar também é um desafio. Fatores como a tolerabilidade, facilidade de tomar os medicamentos, efeitos adversos causados, custo-benefício pode influenciar esta decisão (45,46). As combinações de medicamentos prescritas com frequência são: (i) ITRN + ITRNt + IP, (ii) ITRN + ITRNt + ITRNN, y (iii) ITRN + ITRNt + INI; sendo as drogas mais utilizadas tenofovir (TDF) e abacavir (ABC) [ITRNt], lamivudina (3TC) [ITRN],

lopinavir (LPV) ou atazanavir (ATV) reforçado com ritonavir (r) [IP], efavirenz (EFV) [ITRNN], e dolutegravir (DTG) [INI] (25,47). Atualmente, são preconizados os regimes de tratamento associados a menor prevalência de efeitos adversos (EAs), por exemplo, TDF, 3TC e ABC não causam toxicidade da medula óssea, lipodistrofia ou neuropatias periféricas como drogas mais antigas (zidovudina, estavudina, didanosina e zalcitabina); DTG possui boa tolerabilidade, contudo, dor de cabeça (2%) e insônia (3%) são efeitos adversos comumente relatados; EFV é de fácil adesão, devido a administração de um comprimido por dia (33,47).

Aspectos econômicos não parecem ser fatores de grande influência na tomada de decisão sobre o esquema terapêutico, visto que medicamentos de custo razoável, como o TDF e o DTG (que podem chegar a 1455-2178 dólares mensais) são amplamente utilizados, porém, em países com recursos financeiros limitados, o uso de medicamentos genéricos se destaca (46,48). O Ministério da Saúde brasileiro recomenda o início imediato da TARV em todos os pacientes que vivem com HIV, sintomáticos ou não, independentemente da contagem de LT CD4+. Contudo, há algumas considerações avaliadas antes do início do tratamento, entre elas o tratamento de doenças oportunistas. Atualmente, o esquema inicial terapêutico preferencial recomendado (se não houver contraindicações) é a combinação de 3 antirretrovirais: 2 ITRN/ITRNt (3TC e TDF) associados a um INI (DTG). O tratamento no Brasil é fornecido gratuitamente (33).

4.2. COVID-19

O SARS-CoV-2 foi registrado pela primeira vez na cidade de Wuhan, na China, e espalhou-se rapidamente pelo mundo por meio de contato físico com pessoas ou superfícies, ou secreções respiratórias em forma de gotículas (tosse, espirro) de pessoas infectadas. Desde os primeiros casos relatados em dezembro de 2019 (49–52), ocorreram mais de 106 milhões de casos confirmados e 2,3 milhões de mortes relatadas em todo o mundo (51,53). No Brasil, 37.145.514 casos e 699.634 óbitos por Covid-19 foram confirmados (20-03-2023) (Figura 2).

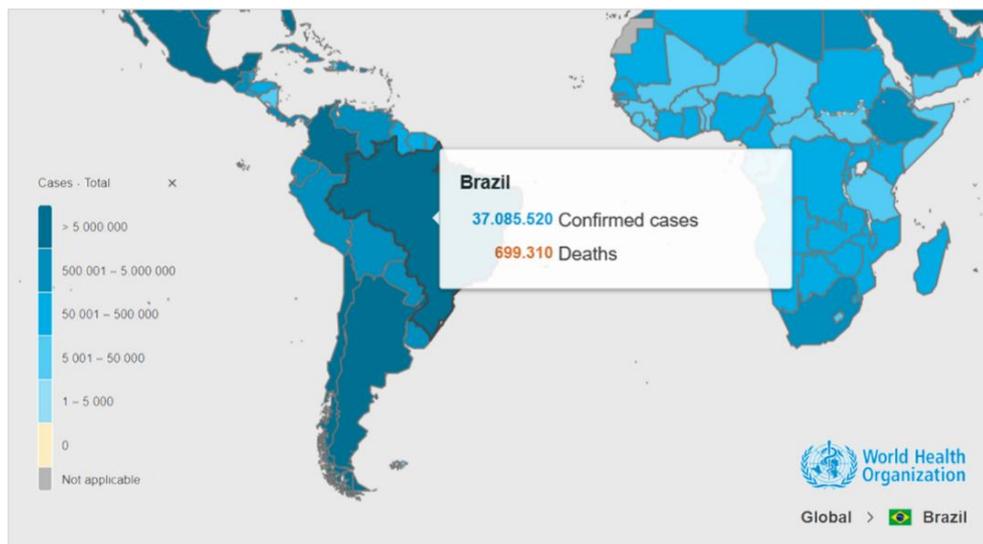


Figura 2: Casos de Covid-19 acumulados no Brasil em 16 de março de 2023. Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde.

Em maio de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a América Latina como o novo epicentro da doença. Em junho de 2020, quando o número de mortes na região ultrapassou quatro milhões, a América Latina foi responsável por 27% das mortes por Covid-19 em todo o mundo. O Brasil tornou-se rapidamente o país com o segundo maior número absoluto de casos confirmados e óbitos (54,55). Medidas não farmacêuticas, incluindo distanciamento físico, uso adequado de máscaras, reabilitação remota, telemedicina, isolamentos e quarentenas, foram impostas para retardar a propagação da Covid-19 (56). No entanto, desenvolver uma vacina segura e eficiente tem sido a medida mais promissora para combater a Covid-19. As nove vacinas principais – fabricadas pela Pfizer-BioNTech, Moderna, Gamaleya, Novavax, Oxford-AstraZeneca, Sinopharm, Bharat Biotech, Johnson & Johnson e Sinovac – foram desenvolvidas com base no uso da glicoproteína S viral tipo selvagem como antígeno (57). Atualmente, a forma mais eficaz de prevenir complicações graves da infecção por SARS-CoV-2 é por meio da vacinação (58,59).

No Amazonas, o primeiro caso de Covid-19 foi registrado em 13 de março de 2020, e a partir de então o número de casos cresceu exponencialmente, atingindo a marca de 27.169 casos da doença com 1.768 óbitos durante o primeiro pico epidêmico na capital Manaus (60). Nos primeiros meses de 2021 também houve aumento significativo do número de casos e óbitos, quando foi caracterizado o segundo pico epidêmico. Com o advento das vacinas, em 2022 houve discreto aumento do número de casos em meados dos meses de junho e julho, porém com poucos óbitos. Em 20 de março de 2023, o estado do Amazonas já acumula 634.603 casos confirmados e 14.463 óbitos com taxa de letalidade de 2,3% (Figura 3) (61).

Município	Notificados	Confirmados	Incidência	Óbitos	Letalidade	Mortalidade
Total	1.265.230	391.314	14.690	10.911	2,8	409,6
Autazes	11.370	4.250	10.365	102	2,4	248,8
Barcelos	12.945	5.432	19.559	61	1,1	219,6
Careiro	13.005	6.775	17.452	93	1,4	239,6
Careiro da Várzea	6.890	2.409	7.658	28	1,2	89,0
Irlanduba	36.545	14.266	28.694	178	1,2	358,0
Manaquiri	9.055	3.245	9.549	55	1,7	161,9
Manaus	1.091.449	319.058	14.143	9.944	3,1	440,8
Nova Olinda do Norte	7.235	3.271	8.460	71	2,2	183,6
Presidente Figueiredo	24.932	8.619	22.625	123	1,4	322,9
Rio Preto da Eva	17.977	7.502	21.523	86	1,1	246,7
Santa Isabel do Rio Negro	5.555	3.243	12.207	57	1,8	214,6
São Gabriel da Cachoeira	28.272	13.244	28.160	113	0,9	240,3

Figura 3: Resumo epidemiológico por região do Painel Covid-19 Amazonas pela Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - FVS de 2020 a 2022. Fonte: FVS (2022)

4.2.1. O novo coronavírus

Os coronavírus (CoVs) apresentam picos que se assemelham a uma coroa, e devido a isto receberam essa denominação, oriunda da palavra latina corona, que significa coroa ou halo (62). Estes picos ou espículas são proteínas spikes responsáveis por se ligarem as células no hospedeiro (63,64). São vírus envelopados de genoma de ácido ribonucleico (RNA) fita simples, de sentido positivo não segmentado e com aproximadamente 32 kb (52). Devido ao mecanismo de replicação e ausência de atividade de revisão do RNA polimerase viral, esses vírus apresentam altas taxas de mutação garantindo elevada virulência, adaptabilidade e evolutividade (52,65,66).

O primeiro coronavírus foi identificado em 1967 (62). Conhecidos por infectar animais, estes evoluíram e se adaptaram para infectar humanos. Em novembro de 2002

foi registrado o primeiro surto de coronavírus em humanos na China (SARS-CoV), aproximadamente 10 anos após, houve o segundo surto, agora no oriente médio causado pelo MERS-CoV. E por último em dezembro de 2019, foi identificado o surto do SARS-CoV-2. Acredita-se que estes surtos recorrentes ocorrem devido à grande variabilidade genética e rearranjo constante de seus genomas, além da frequente interação homem-animal (52).

Cerca de sete cepas diferentes de coronavírus humanos (HCoVs) foram identificadas até o momento, dentre elas, as cepas SARS-CoV, MERS-CoV e o mais recente SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, são conhecidos por causar os sintomas mais graves nos humanos infectados (65,67,68).

O surgimento de diversas variantes do SARS-CoV-2 oriundos do acúmulo de mutações decorrentes da replicação viral subsequente é um fenômeno natural do coronavírus e um dos principais desafios dessa pandemia (69). No final de 2020, a OMS solicitou a classificação em alfabeto grego de novas variantes de SARS-CoV-2, visto que as variantes são responsáveis pela redução da eficácia dos tratamentos e vacinas e aumento potencial na gravidade e/ou transmissibilidade da doença (70).

A princípio, a transmissão da Covid-19 foi relatada como originária de morcegos, porém existe a possibilidade de ter sido transmitida a seres humanos através de outros animais provenientes do mercado local de frutos do mar na cidade de Wuhan, Hubei, China (71). Há evidências de que o SARS-CoV-2 utiliza de um hospedeiro intermediário para infectar humanos, pois CoVs derivados de morcegos raramente fazem esta infecção de forma direta (72). A transmissão pode ainda ocorrer humano-humano através de gotículas, aerossóis ou contato com pessoas contaminadas pelo vírus. Existe relato também de transmissão vertical mãe-filho (73,74).

4.2.2. Fisiopatologia e quadro clínico da COVID-19

Ao invadir no organismo humano, a proteína S da coroa do vírus se liga aos receptores e entra nas células hospedeiras por endocitose ou fusão de membranas. Dentre os receptores, destaca-se a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) altamente expresso nas células epiteliais pulmonares (63,64). O período de incubação do vírus no organismo humano pode variar de 2 a 14 dias. Cada indivíduo infectado pode transmitir

para 2 a 2,5 outros indivíduos, o que explica o crescimento exponencial do número de casos e o rápido alastramento da doença que se disseminou mundialmente (75).

Uma vez infectado pelo SARS-CoV-2, o organismo humano desencadeia uma resposta fisiopatológica de hiperativação dos monócitos, macrófagos e células epiteliais e endoteliais. Consequentemente há superprodução de fatores teciduais e de coagulação com persistente trombofilia, superprodução de citocinas, e hiperinflamação tecidual do pulmão e outros órgãos (76). A replicação viral em órgãos alvo pode provocar sepse e lesão de múltiplos órgãos. Além disso, há possibilidade de super ativação dos linfócitos T com presença de cascata de citocinas e aumento da vascularização pulmonar e consequente edema pulmonar com potencial para evoluir com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) aumentando a chance de óbito (77).

Devido a variabilidade de cepas do vírus, os sintomas relacionados à doença são inespecíficos e inúmeros. Segundo a OMS, a dispneia, dor ou pressão no tórax e dificuldade na fala ou movimentos são considerados como sintomas de maior gravidade (78). Destacam-se também a febre, tosse, mialgia e dispneia, além de secreção pulmonar, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, em menor frequência (79). A anosmia e disgeusia também foram categorizadas como sintomas associados à Covid-19 (80,81).

Apesar de ter como porta de entrada primariamente o tecido pulmonar, a Covid-19 pode comprometer além do pulmão, o coração, cérebro, fígado, rim, e o sistema de coagulação (82). Este quadro inflamatório gera respostas sintomatológicas diferentes entre os indivíduos infectados. A infecção pode se apresentar de modo não grave (ausência de sinais de doença grave ou crítica), grave (saturação de oxigênio <90% em ar ambiente, sinais de pneumonia e sinais de desconforto respiratório grave) ou crítico (requer suporte à vida, apresente síndrome respiratória aguda grave, sepse ou choque séptico) (83).

4.2.3. PASC (Síndrome Pós-Aguda de Covid-19) ou Covid Longa

Embora a grande maioria dos infectados sobreviva (taxa de letalidade de 1,3%), sabe-se que os sobreviventes do Covid-19 correm o risco de várias sequelas, uma condição conhecida como “Sequelas pós-agudas do Covid-19” ou “Covid Longa” (84). Três em cada cinco pessoas com Covid Longa apresentam comprometimento em pelo menos um órgão, e um em cada quatro apresenta comprometimento em dois ou mais órgãos, em alguns casos

sem sintomas (85,86). Como a definição e a terminologia correta para determiná-los são incertas até agora, muitos termos são utilizados na descrição da condição. Em revisão realizada por Surapaneni et al, em 2022 (87), foi feito um levantamento dos principais termos utilizados como palavras-chave em estudos que abordaram condições pós-Covid-19, onde se destacaram os termos: covid, *sequelae*, *outcomes*, *persistent*, *symptoms*, *long*, *post-acute* e *syndrome*.

De acordo com o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o acometimento da Covid Longa compreende duas fases: a fase sintomática contínua (4 a 12 semanas) e a síndrome pós-Covid-19 (a partir de 12 semanas) com base na duração dos sintomas (88). O CDC (Centers for Disease Control and Prevention), definiu Covid Longa como sinais, sintomas e condições de saúde que continuam ou se desenvolvem em pelo menos quatro semanas após a infecção inicial pelo Covid-19, podendo durar semanas, meses ou anos (89). A OMS propôs uma definição clínica de “Condição pós-COVID-19” para unificar as várias definições existentes, termo usado para se referir à persistência de sintomas além de 3 meses de infecção por SARS-CoV-2 não explicada por nenhuma outra doença (84).

Os principais sintomas pós-Covid-19, que influenciam diretamente a qualidade de vida e de trabalho no cotidiano das pessoas são: a falta de ar, lapsos de memória, dificuldades no sono, falta de concentração, dores no corpo, dificuldades para falar, alterações cognitivas e psicológicas e fadiga persistente (87,89,90). Dentre estes sintomas, o mais relatado é a sensação de fadiga (91–93), geralmente exacerbada pelo esforço, referida também como mal-estar pós-esforço, quando muito intensa e persistente, considerado um dos principais sintomas que caracterizam os casos de PASC (*Post-acute sequelae of Covid-19*), e que podem evoluir de leve à grave ou incapacitante (94,95).

A melhor prevenção contra as condições pós-Covid-19 ainda são os cuidados contra a infecção e a adesão a todos os protocolos padronizados pelos órgãos de saúde mundiais. Atualmente, não existem recomendações oficiais sobre medicamentos ou estratégias de tratamento voltadas especificamente para as condições pós-Covid-19. A reabilitação e a assistência médica contínua são consideradas como o protocolo típico de gerenciamento de sintomas para pacientes com síndrome pós-Covid-19 (96).

Sintomas persistentes como falta de ar, dor no peito, fadiga, dores de cabeça, confusão mental e palpitações são um lembrete constante da devastação causada por esse

vírus e da necessidade de permanecer vigilante para qualquer dano a longo prazo. Uma meta-análise recente estimou que aproximadamente 30% dos indivíduos com histórico de Covid-19 leve ou moderado desenvolvem pelo menos um sintoma de longo prazo, enquanto a estimativa para aqueles com histórico de infecção grave pode chegar a 70% (95,97). Segundo a OMS, de 470 milhões de infecções por Covid-19 em todo o mundo, estima-se que cerca de 200 milhões de indivíduos atualmente experimentam ou já experimentaram consequências de longo prazo relacionadas à saúde do Covid-19, ou seja, condição pós-COVID-19 ou Covid Longa. As estimativas da OMS, de 90-120 dias, representam a melhor definição atual da Covid Longa (84).

4.2.4. Funcionalidade em PASC/Covid Longa

Diante da sintomatologia da Covid longa, estudos voltados à avaliação da capacidade funcional e respiratória destes indivíduos vêm sendo conduzidos para caracterizar o acometimento e embasar estratégias de manejo dessa população. A capacidade funcional é avaliada através do Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP), que é considerado o padrão ouro pela American Heart Association (AHA) (98), por mensurar de forma direta o consumo máximo de oxigênio (VO_2). O VO_2 é o parâmetro mais representativo da aptidão física cardiorrespiratória de um indivíduo (98–100). Além disso, é uma ferramenta válida para prescrição de treinamento físico aeróbio (101), e também é um índice de importância clínica, visto que o VO_2 está inversamente associado com morbimortalidades, principalmente doenças cardiovasculares e câncer (98).

A espirometria em indivíduos pós-Covid-19 vem sendo realizada nos estudos recentes e possui grande importância, visto que a técnica é a mais indicada para capacidade pulmonar (102). A técnica faz parte da avaliação de indivíduos com sintomas respiratórios, auxiliando na prevenção e embasando o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Através da espirometria, é possível quantificar o volume de ar inspirado e expirado, além dos fluxos pulmonares (103,104). Estudos sobre função pulmonar em populações recuperadas da Covid-19 indicam que estes indivíduos podem apresentar padrões restritivos e disfunção de pequenas vias aéreas (105). Outra técnica aliada à espirometria para a avaliação respiratória e amplamente utilizada nos estudos de capacidade funcional é a manovacuometria, que mensura a força muscular respiratória por meio das pressões máximas inspiratórias e expiratórias (106,107). Em casos de Covid

longa, evidências indicam que existe comprometimento da força muscular respiratória, com a população apresentando redução nos índices de pressão inspiratória, principalmente (108).

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é uma importante ferramenta na avaliação da capacidade funcional e do comprometimento pulmonar (109). Ele é utilizado para avaliar a resposta do indivíduo ao exercício, fornecendo uma análise global dos sistemas respiratório, cardíaco e metabólico (110). Por ser um teste de simples aplicação (111,112), o TC6M também vem sendo utilizado no acompanhamento de indivíduos acometidos por Covid-19, onde a maioria dos indivíduos apresenta resultados reduzidos, indicando comprometimento funcional (113–115).

Dada a importância da avaliação e recuperação da capacidade funcional pós-Covid-19, é indispensável a caracterização dos déficits dessa população, considerando indivíduos de diferentes idades, sexo, aptidão física e gravidade da Covid-19, para um amplo conhecimento dos fatores que podem interferir na funcionalidade em casos de Covid longa, visando chegar a um melhor entendimento sobre as limitações em pacientes pós-Covid-19 em diferentes perfis clínicos (116).

4.3. HIV/AIDS e COVID-19

Em comparação com a população em geral, as pessoas com vírus da imunodeficiência humana (PVH) são presumivelmente de maior risco de COVID-19 grave e desfechos clínicos adversos. Isso foi atribuído à observação de que PVH (Pessoas vivendo com HIV) tendem a ter uma carga maior de fatores de risco associados ao estilo de vida e comorbidades subjacentes, além de ter um estado inflamatório sistêmico basal já elevado que poderia potencialmente aumentar ou amplificar a síndrome de liberação de citocinas — ou "tempestade de citocinas" — que foi descrito no cenário de COVID-19 (7).

No entanto, evidências emergentes de relatos e séries de casos, estudos observacionais e revisões sistemáticas que descrevem as características clínicas de COVID-19 em PVH produziram resultados conflitantes até agora. Vários estudos da Europa e da América do Norte não observaram diferenças substanciais nas taxas de morbidade e mortalidade entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e coortes não-

HIV de pacientes hospitalizados com COVID-19, com a maioria dos pacientes infectados pelo HIV nesses estudos em uso contínuo na terapia antirretroviral (TART) e com supressão viral (8). Por outro lado, dados recentes de dois grandes estudos de base populacional da África do Sul e do Reino Unido encontraram um aumento de 2 e 2,6 vezes no risco de morte por COVID-19, respectivamente, entre PVH em comparação com pessoas não-HIV (10).

Uma proporção significativa de pessoas se recuperando da COVID-19 desenvolve sequelas pós-doença aguda de infecção por SARS-CoV-2 e sintomas persistentes que podem ser prolongados e interferir nas atividades de vida diária, aumentando a carga de doenças e deficiências. Ainda existem inúmeras incertezas quando se correlaciona infecção por COVID-19 em pessoas que vivem com HIV (PVHIV). A síndrome respiratória global, COVID-19 é uma doença respiratória causada por um novo coronavírus (SARS-CoV2) e causa substancial morbimortalidade que já levou a mais de 600 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo. As manifestações clínicas da doença variam de sintomas leves a síndrome respiratória aguda, levando o infectado a um estágio crítico da doença e até a morte (13).

Ao correlacionar-se HIV e COVID-19, são identificadas inúmeras implicações que podem influenciar diretamente em resultados mais graves de COVID-19 em pessoas que vivem com HIV independente da contagem de CD4, identificando que pessoas que vivem com HIV apresentam riscos maiores para desenvolver a fase mais grave após infecção por COVID-19 justificando a priorização no recebimento da vacina para COVID-19 (117).

Ssentongo et al, reiteram que as infecções por HIV envolvem diversos determinantes importantes que influenciam na progressão da doença, como carga viral, contagem de CD4, acesso e adesão ao TARV a longo prazo. O mesmo estudo enfatiza sobre o risco de hospitalização em pessoas que vivem com HIV não suprimidos, tendo demonstrado um aumento significativo após infecção por COVID-19 (118). Assim, questões cruciais em torno das associações entre o estado funcional, e qualidade de vida, grau de imunossupressão, status virológico, classe de TART, e sua aderência, e COVID-19 em PVH permaneceram amplamente sem respostas e são o foco da investigação contínua sobre a natureza e as interações entre HIV e SARS-CoV-2.

5. MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Transversal e comparativo, acerca dos aspectos funcionais e respiratórios relacionados à indivíduos com e sem HIV que tenham sido expostos ao vírus SARS-CoV-2 previamente ao estudo, e que tenham desenvolvido formas clínicas de COVID-19.

5.2. Local do estudo e período de coleta de dados

As avaliações foram realizadas no laboratório de Fisiologia Humana no Departamento de Ciências Fisiológicas - ICB da Universidade Federal do Amazonas – UFAM e no Centro de Pesquisa em Avaliação e Desempenho Humano - CEPARD, ambos na Cidade de Manaus – Amazonas, no período de janeiro de 2022 a junho de 2023.

5.3. Participantes e amostra

Indivíduos com e sem HIV, que desenvolveram COVID-19, em suas diferentes formas clínicas em Manaus, de acordo com os objetivos propostos anteriormente. A população de PVHIV foi recrutada através de cartazes expostos na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado por ser o centro de referência em atendimento e acompanhamento de PVHIV. Os voluntários sem HIV, acometidos por Covid moderada/leve e grave foram captados através de divulgações em mídias sociais, em parceria com os projetos: “Estado funcional e nível de atividade física na vida diária de indivíduos acometidos pela COVID-19 em Manaus, Amazonas”, coordenado pela Dra. Thaís Jordão Perez Sant'anna Motta, e “Efeito da reabilitação Pulmonar associada a ventilação não invasiva sobre a capacidade física, funcional e qualidade de vida nos pacientes com sequela da COVID - 19: Um Estudo Clínico, Controlado, Randomizado e Duplo - Cego”, coordenado pelo Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas. Os participantes compuseram a amostra em 3 grupos de acordo com o status de HIV e COVID-19: Grupo HIV-COVID (PVH que tiveram COVID-19), Grupo COVID-leve (pessoas não infectadas por HIV que tiveram COVID-19 de forma leve/moderada) e Grupo COVID-grave

(pessoas não infectadas por HIV que tiveram COVID-19 de forma grave). A amostragem do estudo foi não-probabilística por conveniência, visando captar o máximo de participantes possível no período viável de coletas.

5.4. Critérios de Inclusão

Indivíduos de ambos os sexos com idade maior que 18 anos, residentes em Manaus, devem ter sido diagnosticados com COVID-19 por exames laboratoriais ou diagnóstico clínico para SARS-CoV-2. Para compor o grupo HIV-COVID, serão considerados indivíduos com infecção por HIV confirmada através de exame de biologia molecular, apresentando comprovação de regularidade no uso de TARV nos últimos 6 meses antes da inclusão no estudo e não ter histórico de Tuberculose. Para os grupos COVID-leve e COVID-grave, será considerada a gravidade clínica da Covid-19 aguda relatada com ou sem necessidade de internação. Foram incluídos no estudo todos os que se encaixaram nos critérios supracitados, manifestando concordância ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.5. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos não estáveis clinicamente, que não residem em Manaus, apresentem disfunções respiratórias, neurológicas e/ou osteomioarticulares que pudessem interferir nas avaliações propostas e/ou que desistiram voluntariamente de participar do estudo.

5.6. Procedimentos avaliativos

5.6.1. Avaliação inicial

Os voluntários passaram por avaliação inicial, onde foram coletadas informações referentes a doença atual, histórico de saúde, comorbidades, fármacos em uso juntamente com a dosagem, sinais vitais, saturação periférica de oxigênio (O₂) e percepção de dispneia pela MRC (Medical Research Council).

5.6.2. Avaliação da Capacidade Funcional

Foi utilizado o Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6m) para avaliar a capacidade funcional dos indivíduos. O TC6m foi realizado em um corredor plano com 30 metros de comprimento. Os sujeitos foram orientados e incentivados a caminharem a maior distância possível num trecho demarcado com fitas coloridas no solo, por um período de seis minutos com frases de incentivo padronizadas. Durante realização do teste os participantes serão monitorados por oximetria digital (Multilaser Brasil) para verificação de saturação periférica de O₂ e frequência cardíaca. A pressão arterial é aferida ao início e imediatamente ao fim do teste.

5.6.3. Força Muscular Respiratória

Foi avaliada com o manovacuômetro digital MVD, previamente calibrado, graduado em cmH₂O, com variação de ± 300 cmH₂O, de acordo com as normas e recomendações da American Thoracic Society e European Respiratory Society(106), adotadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. A FMR é avaliada através das pressões exercidas pelos músculos inspiratórios – Pressão Inspiratória máxima (PI_{max}) e pelos músculos expiratórios – Pressão Expiratória máxima (PE_{max}).

5.6.4. Função Pulmonar

Foi realizada pela espirometria, utilizando o aparelho portátil Spirobank II (MIR, Itália) de acordo com os critérios da American Thoracic Society (ATS) (102,112), com determinação do VEF₁ (volume expiratório forçado no primemiro segundo), CVF (capacidade vital forçada), e índice VEF₁/CVF. Foram realizadas no mínimo três repetições do teste, e quando houve diferença maior de 5% entre os testes a manobra será repetida até que essa diferença seja < 5%.

5.6.5. Avaliação da Qualidade de vida

O SF-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey) é um instrumento de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão.

Consiste em um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou domínios, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore que vai de 0 (zero) a 100, onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde (119).

O questionário SF-36 foi utilizado somente para avaliação da qualidade de vida do grupo 01 (HIV e Covid-19), onde os dados foram analisados somente por correlação entre os indivíduos avaliados e demais avaliações realizadas.

5.7. Etapas das coletas de dados

Todas as avaliações foram realizadas por fisioterapeutas treinados. A princípio, todas as características do estudo foram repassadas aos participantes, que, aceitando participar, manifestavam a concordância assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Após verificação dos sinais vitais iniciais e coleta de dados sociodemográficos e clínicos em ficha de avaliação (Apêndice B), o participante era conduzido ao fluxo de avaliações, que consistia na sequência a seguir:



Figura 4: Etapas e operacionalização da pesquisa

5.8. Plano Analítico

Inicialmente foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados e o teste de Levene para avaliar a homogeneidade. Para demonstração dos dados, os resultados foram descritos como média \pm desvio padrão, mediana e intervalo interquartil ou valores percentuais. Para análise das comparações entre os grupos, foram utilizados o teste Qui-quadrado e o teste ANOVA one-way post hoc Tukey.

O teste de correlação de Pearson foi empregado para avaliar as correlações entre as variáveis e como referência 0,1-0,3, 0,4-0,6 e 0,7-0,9 indicando correlações pequenas, moderadas e fortes, respectivamente. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O software SPSS versão 23.0 (IBM, Chicago, EUA) foi utilizado para os cálculos e o software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad, Califórnia, EUA) foi utilizado para a criação das imagens.

5.9. Registro de dados e aspectos éticos

Todas as informações coletadas, tanto na ficha de avaliação inicial quanto na aplicação dos testes funcionais, tiveram seus parâmetros registrados na plataforma REDCap, uma plataforma eletrônica fornecida pela FMT-HVD para coleta, gerenciamento e disseminação de dados científicos. Após a finalização da coleta total, os dados foram extraídos, tabulados, limpos e o banco de dados do estudo foi estruturado. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Amazonas, sob o número de CAAE: 44971221.7.0000.5020. Todos os dados foram registrados de forma anônima e a privacidade e sigilo dos participantes foi mantida.

6. RESULTADOS

Os participantes incluídos no grupo HIV-Covid apresentaram valores médios de CD4 768 ± 240 cells/mm³ e a média de tempo de infecção por HIV de 8 ± 5 anos. No grupo HIV+Covid, a população foi composta majoritariamente por homens 8/12(68%), com idade média de 42 anos (8%), média de peso e altura respectivamente de 71.2 quilos e índice de massa corporal mediana de 25 kg (3%). O tempo médio de HIV foram 8 anos (5%), todos os participantes apresentaram carga viral indetectável. Todos faziam uso regular da TARV. A comorbidade mais frequente relatada foi Hipertensão Arterial Sisêmica (HAS) e a medicação concomitante em uso diário mais relatada foi a Losartana. Todos negaram hábitos e vícios prejudiciais, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e da infecção por HIV

ID	Sexo/ Idade	IMC	Tempo de diagnóstico (anos)	Carga Viral	CD 4	Esquema da TARV	TARV Regular	Comorbidades	Medicações concomitantes	Hábitos
1	M/48	26.8	9	Indetectável	603	DTG + 3TC TDF+3TC+D	Sim	HAS	Losartana	Nega
2	F/51	24.6	12	Indetectável	678	TG	Sim	HAS	Losartana	Nega
3	F/46	24.2	23	Indetectável	772	DTG+TDF+ 3TC	Sim	Nega	Nega	Etilista social
4	F/53	18.9	12	Indetectável	602	TDF+3TC+E FV	Sim	Nega	Nega	Nega
5	F/51	28.7	8	Indetectável	101 2	DRV+RTV+ TDF+3TC	Sim	AVC; CA de útero; Depressão	Diazempam; Gardenol	Nega
6	M/35	25.9	1	Indetectável	771	DTG+TDF+ 3TC	Sim	Artrite Reumatóide	Corticoide; Pregabalina	Nega
7	M/26	24.2	2	Indetectável	542	DTG+TDF+ 3TC	Sim	Nega	Nega	Nega
8	M/44	28.4	7	Indetectável	481 110	DRV+RTV+ TDF+3TC DTG+TDF+	Sim	Nega	Nega	Nega
9	M/31	24.1	7	Indetectável	7	3TC DTG+TDF+	Sim	Ansiedade	Sertralina	Nega
10	M/40	23.3	8	Indetectável	676	3TC DTG+TDF+	Sim	Nega	Nega	Nega
11	M/36	28.3	7	Indetectável	637 109	3TC DTG+TDF+	Sim	Nega	Nega	Nega
12	M/42	23.8	7	Indetectável	0	3TC	Sim	Nega	Nega	Nega

M: Masculino; F: Feminino; IMC: Índice de Massa Corporal; TARV: Terapia Antirretroviral; DTG: Dolutegravir; 3TC: Lamivudine; TDF: Tenofovir; EFZ: Efavirenz; DRV: Darunavir; RTV: Ritonavir.

A qualidade de vida do grupo HIV-Covid foi avaliada por meio do questionário SF-36: (0: pior percepção de saúde; 100: melhor percepção de saúde) aplicado a indivíduos que vivem com HIV em nível exploratório devido à carga de estigma e

negligência social nesta população. Utilizando como base os escores de qualidade de vida definidos em PVHIV (120), foi possível notar que 7 dos 8 domínios ficaram em média abaixo do esperado para esta população (<64,4) e o Escore Total do SF-36 52 ± 24 . Detalhes da avaliação da qualidade de vida estão disponíveis na Tabela 2.

Tabela 2: Avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 em indivíduos que vivem com HIV

ID	Capacidade Funcional	Aspectos Físicos	Aspectos Emocionais	Vitalidade	Saúde Mental	Aspectos Sociais	Dor	Estado Geral da Saúde
1	100	100	0	60	68	87,5	57,5	65
2	35	25	100	0	76	0	45	30
3	35	0	0	15	20	25	35	35
4	55	0	0	5	4	37,5	22,5	40
5	15	0	0	55	48	25	10	10
6	40	0	0	25	40	12,5	22,5	30
7	100	100	100	75	84	87,5	100	60
8	100	100	100	90	76	25	57,5	75
9	100	100	0	50	52	75	90	75
10	85	0	0	15	40	0	45	55
11	100	100	100	55	72	75	100	55
12	100	100	66,6	100	84	100	100	95
Média (DP)	72±33	52±50	38±48	45±33	55±25	45±36	57±33	52±23

No grupo HIV-COVID, foram observadas correlações entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (D6MWT) e a PEMAX ($p=0.016$, $R=0.700$), e no score total do SF-36 e a PEMAX ($p=0.027$, $R=0.633$), demonstrando que a força muscular respiratória pode impactar diretamente a capacidade funcional e a qualidade de vida dessa população (Figura 5).

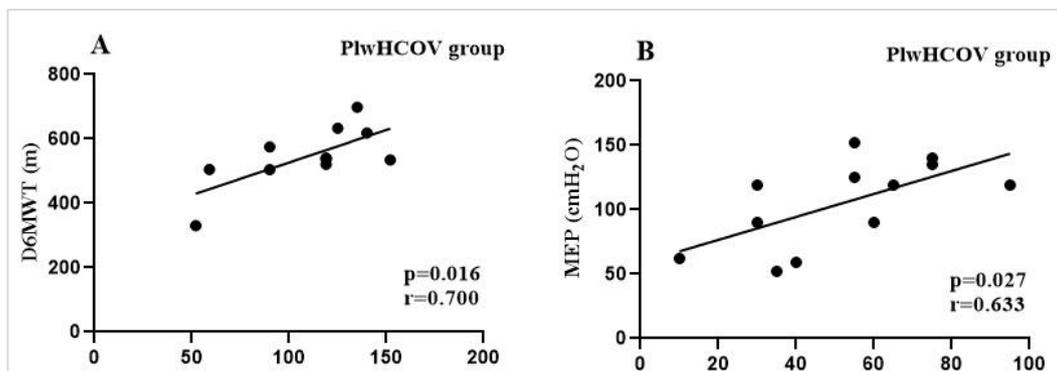


Figura 5: Correlação de Pearson entre TC6m x PEMÁx e SF-36 score total x PEMÁx (cmH₂O) no grupo HIV-COVID

A população total do estudo foi composta por 63 indivíduos, sendo: Grupo HIV-COVID (n = 12), grupo COVID-leve (n = 33) e grupo COVID-grave (n = 18), com predominância geral de mulheres (58,7%, n= 37), e idade média de 43 anos.

Na avaliação da capacidade funcional, o grupo HIV-COVID caminhou, em média, 545m, enquanto os grupos COVID-leve e COVID-grave caminharam, em média, por 555 e 453m, respectivamente. Na avaliação da força muscular respiratória, o grupo HIV-COVID apresentou médias de P_{Imáx} a 92 cmH₂O e P_{Emáx} a 105 cmH₂O, enquanto o grupo COVID-leve apresentou médias de P_{Imáx} a 100 cmH₂O e P_{Emáx} a 122 cmH₂O, e o grupo COVID-grave, médias de P_{Imáx} a 88 cmH₂O e P_{Emáx} a 95 cmH₂O.

Quanto a avaliação da função pulmonar através da espirometria, os valores médios encontrados foram: grupo HIV-COVID (CVF: 3.3L; VEF₁: 2.6L e VEF₁/CVF: 0.80L), COVID-leve (CVF: 3.8L; VEF₁: 3.7L e VEF₁/CVF: 0.87L) e COVID-grave (CVF: 3.2L; VEF₁: 2.6L e VEF₁/CVF: 0.94L).

Os resultados funcionais e respiratórios dos indivíduos foram comparados, como mostra a Tabela 3. Foi possível observar que a proporção da pontuação MRC entre os grupos foi de 6 (50%), 1 (3%) e 6 (33%), em HIV-COVID, COVID-leve e COVID-grave, respectivamente. Sexo masculino é predominante entre os grupos. O IMC foi 25±3, 28±4 e 32±7 kg/m² em HIV-COVID, COVID-leve e COVID-grave, respectivamente (p=0,003). O Covid-HIV caminhou 545m (±93) no TC6, o que foi semelhante ao grupo Covid-Leve (555m±63), mas significativamente maior que o grupo Covid-Grave (435m±84) (p<0,0001). O grupo HIV-COVID apresentou pior volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁, 2,6±0,7 L/s) (p=0,038), capacidade vital forçada (CVF%, 83±11) (p=0,002) e VEF₁/CVF (0,80). ±0,1, p=0,004) quando comparado ao grupo COVID-Grave. Curiosamente, pacientes com PVHA apresentaram resposta semelhante ao TC6, VEF₁, CVF e VEF₁/CVF com o grupo COVID-leve.

Tabela 3: Características clínicas, funcionais e de função pulmonar de indivíduos com COVID

Variáveis	COVID-HIV (n=12)	COVID leve (n=33)	COVID grave (n=18)	Valor de p
Idade (anos)	42±8	42±13	46±7	0.437
Sexo, n (%)				0.028
Masculino	8 (67)	19 (58)	14 (78)	
Feminino	4 (33)	14 (42)	4 (22)	
IMC, kg/m²	25±3*	28±4 [#]	32±7	0.003
mMRC score				<0.0001
0	2 (17)	18 (55)	4 (22)	
I	4 (33)	14 (42)	8 (44)	

II	6 (50)	1 (3)	6 (33)	
TC6m				
Distância percorrida (m)	545±93*	555±63 [#]	453±84	<0.0001
Variáveis hemodinâmicas do TC6m				
PAS inicial (mmHg)	118±9	111±15 [#]	106±45	0.459
PAD inicial (mmHg)	79±7	78±10	76±34	0.938
PAS final (mmHg)	129±17*	123±18 [#]	100±50	0.022
PAD final (mmHg)	85±10	78±9	68±32	0.058
FC inicial (bpm)	74±8	81±12	73±19	0.101
FC final (bpm)	83±7 ^a *	127±22 [#]	84±34	<0.0001
SpO ₂ inicial (%)	96±1	96±4 [#]	92±23	0.560
SpO ₂ final (%)	97±1	97±1	81±37	0.026
BORG Fadiga MMII inicial	1.5±1	0.9±0.9 [#]	1.9±1.8	0.049
BORG Fadiga MMII final	3±1	2.5±1.4	3.0±1.9	0.616
Espirometria				
VEF ₁ , L/s	2.6±0.7 ^a	3.1±0.7 [#]	2.6±0.6	0.038
VEF ₁ , %	80±12 ^a *	98±10 [#]	94±14	<0.0001
CVF, L/s	3.3±0.9	3.8±0.9	3.2±0.6	0.076
CVF, %	83±11 ^a *	98±10	94±14	0.002
VEF ₁ /CVF, L/s	0.80±0.1*	0.87±0.1	0.94±0.1	0.004
Força muscular respiratória				
PImáx (cmH ₂ O)	92±39	100±36	88±30	0.509
PEmáx (cmH ₂ O)	105±33	122±47	95±40	0.095

Foram observadas ainda, correlações entre a DTC6M e o VEF1 (L) ($p < 0.001$, $R = 0.528$); e DTC6M e CVF (L) ($p < 0.001$, $R = 0.568$) (Figura 6), em todos os grupos, demonstrando que a função pulmonar pode influenciar diretamente a capacidade funcional desses indivíduos, mesmo após 2 anos do primeiro diagnóstico de COVID-19.

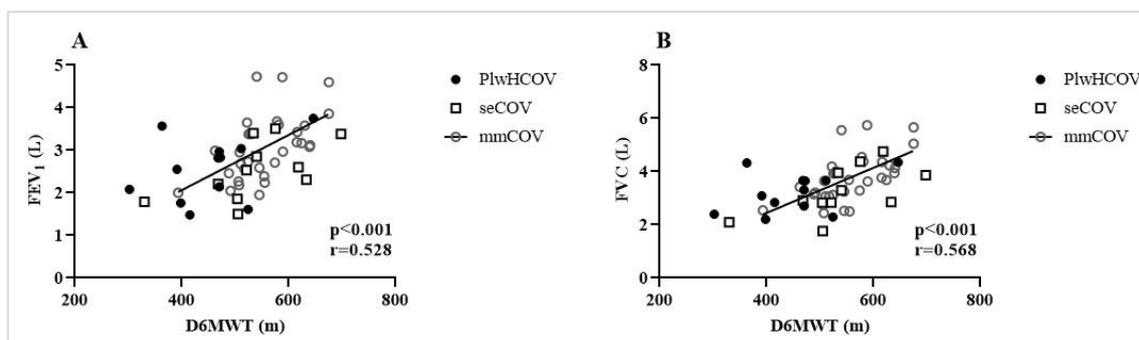


Figura 6: Correlação de Pearson entre TC6m x FEV1 e TC6m x CVF nos três grupos

7. DISCUSSÃO

Estudos populacionais durante a pandemia de Covid-19 apresentaram incidências semelhantes de infecção por SARS-CoV-2 entre pessoas que vivem ou não com HIV

(121). Embora as investigações sobre o estado funcional de indivíduos pós COVID-19 estejam em crescente avanço desde 2020 (85,86) e perfis clínicos definindo sintomatologia, quadros crônicos e possibilidades etiológicas estejam sendo descritos (87,90–93), o estado funcional de indivíduos que vivem com HIV e foram acometidos pela Covid-19 permanece incerto.

Este estudo mostrou que o grupo HIV-COVID esteve associado a piores resultados nos testes de função pulmonar e redução da força muscular respiratória, o que acabou impactando negativamente a distância percorrida no TC6min. Curiosamente, os pacientes do grupo HIV-COVID responderam de forma semelhante ao TC6, VEF1, CVF e VEF1/CVF ao grupo COVID-leve. Mesmo após mais de dois anos desde a infecção inicial por COVID-19, as PVHIV apresentaram um perfil funcional que merece atenção, com função pulmonar significativamente reduzida em comparação ao grupo COVID-grave, com piores índices de VEF1, CVF e VEF1/CVF. Pacientes afetados por COVID-19 grave, mesmo em reabilitação pós-hospitalar, apresentam déficits residuais de mobilidade na alta, com grande necessidade de cuidados pós-agudos (122) e devido aos indivíduos do grupo COVID-grave apresentarem sintomas mais graves na fase aguda, esperava-se que sua capacidade funcional fosse inferior à dos outros dois grupos. No entanto, os piores desfechos funcionais na Covid longa não estão associados apenas a casos de infecção aguda grave. Um número considerável de indivíduos considerados de baixo risco, com história de COVID-19 leve, apresentou uma gama diversificada de sintomas persistentes que afetaram diretamente a capacidade funcional, com impactos na vida profissional, doméstica e social (123).

Como já relatado em estudos durante e após a pandemia, pacientes que foram acometidos pela COVID-19 desenvolveram complicações durante a fase aguda da doença que permanecem após a recuperação da doença, sendo os sintomas mais relatados, como dispneia, capacidade e função pulmonar reduzida, quadros álgicos, entre outros (97), e ainda assim, até o momento ainda não está claro se PVHIV podem apresentar piores resultados durante e/ou após a infecção pelo vírus da SARS-CoV-2. O risco de gravidade nesta população em casos de COVID-19 é multifatorial, podendo ocorrer devido a fisiopatologia do vírus HIV, as consequências do vírus no organismo, a imunossupressão, as infecções oportunistas, ao uso de TARV prolongado e comprometimento funcional no decorrer dos anos após a infecção por HIV podendo gerar resultados piores em fase aguda, assim como sequelas da COVID-19 de formas mais severas (124).

A inflamação sistêmica causada pelo HIV/AIDS (125) pode ser potencializada por alterações da gordura corporal (CRAWFORD et al, 2013). Em nosso grupo HIV-COVID, 41% (5/12) apresentaram IMC indicativo de sobrepeso (<24.9). Todos os indivíduos do grupo HIV-COVID estavam em uso regular de TARV, sendo o tenofovir o medicamento mais utilizado, presente no esquema terapêutico de 11 dos 12 indivíduos (91,6%). Este medicamento possui efeito benéfico contra a Covid-19, visto sua atividade inibitória contra a replicação viral (126). Em coorte (127) conduzida na Espanha, foi observado que esquemas de TARV com tenofovir demonstraram menores taxas de incidência e hospitalização de PVHIV por Covid-19.

A qualidade de vida foi avaliada através do SF-36 (0: pior percepção de saúde; 100: melhor percepção de saúde), aplicado aos indivíduos que vivem com HIV a nível exploratório por conta da carga de estigma e negligência social nesta população. Utilizando como base scores de qualidade de vida em PVHIV definidos (120), foi possível notar que 7 de 8 domínios se apresentaram em média, abaixo do previsto para essa população (< 64,4). Os indivíduos apresentam scores menores (Limitações físicas 52/100; Limitações emocionais 38,8/100; Energia/fadiga 45,4/100; Bem-estar emocional 55,3/100; Aspectos sociais 45,8/100; Dor 57,1/100 e Estado Geral de Saúde 52/100), enquanto apenas no domínio Capacidade Funcional o score foi preservado (72/100). Em estudos anteriores foram evidenciadas percepções similares em população PVHIV, de forma mais abrangente, onde foi relatado que, além dos sintomas a longo prazo afetarem suas vidas profissionais, domésticas e sociais, a qualidade de vida demonstrou-se afetada a níveis de enquadrar os indivíduos em fenótipos de fragilidade (120,123).

Nossos resultados indicam que mesmo após mais de dois anos da infecção aguda por Covid-19, as PVHIV ainda apresentam déficits na função pulmonar, com impactos diretos na capacidade funcional e qualidade de vida. Intervenções direcionadas, por meio de reabilitação cardiorrespiratória e motora são fundamentais para PVHIV com PASC/Covid Longa. Estudos aprofundados são necessários para compreender a contribuição do vírus HIV na deterioração funcional em casos de Covid longa.

8. FINANCIAMENTO

Apoio financeira da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM)

e Programa de Apoio à Pós-Graduação Stricto Sensu (POSGRAD) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

9. REFERÊNCIAS

1. WHO WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 May;8(5):475–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020300795>
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):430–6.
5. Shiao S, Krause KD, Valera P, Swaminathan S, Halkitis PN. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective. *AIDS Behav*. 2020 Aug 18;24(8):2244–9.
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) and people living with HIV [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 8]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-covid-19-and-people-living-with-hiv](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-covid-19-and-people-living-with-hiv)
7. Yongzhi X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Jan 1;10(1):266–76.
8. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sarwari AR. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *AIDS*. 2020 Nov 1;34(13):F3–8.
9. Cooper T, Woodward B, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med*. 2020 Oct 15;21(9):567–77.
10. Boule A, Davies MA, Hussey H, Ismail M, Morden E, Vundle Z, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Oct 5;73(7):e2005–15.
11. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*. 2021 Jan;8(1):e24–32.

12. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *European Respiratory Review*. 2022 Mar 31;31(163):210185.
13. Vinícius Santana A, Daiane Fontana A, Pitta F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(1):e20210034–e20210034.
14. Vance DE, Cody SL. Predictions of geriatric HIV in 2030. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jul;15(7):753–4.
15. Kowalska JD, Friis-Møller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, et al. The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project. *Epidemiology*. 2011 Jul;22(4):516–23.
16. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009 Jan 26;338(jan26 2):a3172–a3172.
17. Erlandson KM, Schrack JA, Jankowski CM, Brown TT, Campbell TB. Functional Impairment, Disability, and Frailty in Adults Aging with HIV-Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Sep 26;11(3):279–90.
18. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Mar 3;57(3):492–8.
19. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, et al. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a Multidisciplinary team. *HIV Clin Trials*. 2018 Jan 2;19(1):1–7.
20. Pinto ME, Struchiner CJ. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. *Cad Saude Publica*. 2006 Mar;22(3):473–84.
21. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: HISTÓRIA DA AIDS [Internet]. 2022. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historia-aids-linha-do-tempo>
22. Gallo RC. The Early Years of HIV/AIDS. *Science* (1979). 2002 Nov 29;298(5599):1728–30.
23. Epstein FH, Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1993 Feb 4;328(5):327–35.
24. Baral S, Ketende S, Green JL, Chen PA, Grosso A, Sithole B, et al. Reconceptualizing the HIV Epidemiology and Prevention Needs of Female Sex Workers (FSW) in Swaziland. *PLoS One*. 2014 Dec 22;9(12):e115465.
25. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, Tate J, Logan R, Sabin C, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology* [Internet]. 2014 Jul 8;83(2):134–41. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0000000000000564>
26. Alfonzo MA, Diaz A, Siciliano L, López MG, Hung A, Garcia JF. Functional state of CD4+ and CD8+ T lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Apr 23;88(2):161–8.
27. World Health Organization. Executive Summary: 2021 Report on the global AIDS epidemic [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 9]. Available from: <https://unaids.org.br/estatisticas>

28. Organização Panamericana de Saúde. HIV/AIDS - Principais fatos [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 6]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hivaids>
29. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2022 [Internet]. 2022. Available from: <http://indicadores.aids.gov.br/>
30. Oliveira R do SM de, Benzaken AS, Saraceni V, Sabidó M. HIV/AIDS epidemic in the State of Amazonas: characteristics and trends from 2001 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Jun;48(suppl 1):70–8.
31. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores e dados básicos da AIDS nos municípios brasileiros [Internet]. 2022. Available from: <http://indicadores.aids.gov.br/>
32. UNAIDS. Informações Básicas Sobre o HIV e a AIDS [Internet]. 2022. Available from: <https://unaids.org.br/informacoes-basicas>
33. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. 2022. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
34. Levy J. HIV and the pathogenesis of AIDS. 3rd ed. Washington: ASM Press; 2007.
35. Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Detels R. Regulatory T Cell Expansion and Immune Activation during Untreated HIV Type 1 Infection Are Associated with Disease Progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2009 Feb;25(2):183–91. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2008.0140>
36. S. Bernardes S, K. Borges I, E. Lima J, de Azevedo O, Milanez P, Conchon-Costa I, Felipe I, et al. Involvement of Regulatory T Cells in HIV Immunopathogenesis. *Curr HIV Res*. 2010 Jun 1;8(4):340–6.
37. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *New England Journal of Medicine*. 1987 Jul 23;317(4):185–91.
38. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter. *New England Journal of Medicine*. 1996 Oct 10;335(15):1081–90.
39. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less. *New England Journal of Medicine*. 1997 Sep 11;337(11):725–33.
40. Patel P, Spudich S. Global Health Neurology: HIV/AIDS. *Semin Neurol*. 2018 Apr 23;38(02):238–46.
41. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*. 2001 Jan 23;56(2):257–60.
42. Riveiro-Barciela M, Falcó V, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E, Navarro J, et al. Neurological opportunistic infections and neurological immune reconstitution syndrome:

- impact of one decade of highly active antiretroviral treatment in a tertiary hospital. *HIV Med.* 2013 Jan;14(1):21–30.
43. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2014 Mar;18(2):196–210.
 44. Souza SLS de, Feitoza PVS, Araújo JR de, Andrade RV de, Ferreira LC de L. Causas de óbito em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 Jun;41(3):247–51.
 45. Domingo P, Mateo G, Gutiérrez M, Vidal F. Tolerability of Current Antiretroviral Single-Tablet Regimens. *AIDS Rev.* 2019 Jan 30;20(3).
 46. Yazdanpanah Y, Schwarzinger M. Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review. *Med Mal Infect.* 2016 Mar;46(2):67–71.
 47. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Sep;28(3):371–402.
 48. Zucman D, Camara S, Gravisse J, Dimi S, Vasse M, Goudjo A, et al. Generic antiretroviral drugs in developing countries. *AIDS [Internet].* 2014 Feb 20;28(4):607–9. Available from: <https://journals.lww.com/00002030-201402200-00018>
 49. Desai AN, Patel P. Stopping the Spread of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1516.
 50. Li C, Ji F, Wang L, Wang L, Hao J, Dai M, et al. Asymptomatic and Human-to-Human Transmission of SARS-CoV-2 in a 2-Family Cluster, Xuzhou, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1626–8.
 51. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021 Jan 5;23(1):14.
 52. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020 Feb 20;382(8):727–33.
 53. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan;172:112752.
 54. Borghi-Silva A, Back GD, Garcia de Araújo AS, Oliveira MR, da Luz Goulart C, Silva RN, et al. COVID-19 seen from a syndemic perspective: Impact of unhealthy habits and future perspectives to combat these negative interactions in Latin America. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022 Mar;71:72–8.
 55. Acosta LD. Capacidad de respuesta frente a la pandemia de COVID-19 en América Latina y el Caribe. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2020 Sep 16;44:1.
 56. Nhamo G, Chikodzi D, Kunene HP, Mashula N. COVID-19 vaccines and treatments nationalism: Challenges for low-income countries and the attainment of the SDGs. *Glob Public Health.* 2021 Mar 4;16(3):319–39.
 57. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* 2022 Jul 9;32(4).

58. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. 2021 May;397(10287):1819–29.
59. Skowronski D, Gaston DS. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 22;384(16):1576–8.
60. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas F. Situação Epidemiológica de COVID-19 e da Síndrome Respiratória Aguda Grave no Estado do Amazonas. Manaus; 2020.
61. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas F. Painel COVID-19 Amazonas. Manaus; 2022.
62. Almeida JD, Tyrrell DAJ. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. *Journal of General Virology*. 1967 Apr 1;1(2):175–8.
63. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Apr;525(1):135–40.
64. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May 1;97(1147):312–20.
65. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.
66. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol*. 2018 Aug 13;16(8):e3000003.
67. To KKW, Hung IFN, Chan JFW, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J Thorac Dis*. 2013 Aug;5 Suppl 2(Suppl 2):S103-8.
68. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020 Jan 24;12(2):135.
69. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 2022 Dec 31;54(1):524–40.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Variants of the Virus [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/index.html>
71. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):514–23.
72. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Jul 9;583(7815):286–9.
73. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102433.

74. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):35-53.e3.
75. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2021 Jan 15;8.
76. Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul;146(1):18–22.
77. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):372.
78. WHO. Coronavirus, Symptoms. 2020.
79. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506.
80. Paderno A, Schreiber A, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, et al. Smell and taste alterations in COVID-19: a cross-sectional analysis of different cohorts. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):955–62.
81. Lima MA, Silva MTT, Oliveira R V., Soares CN, Takano CL, Azevedo AE, et al. Smell dysfunction in COVID-19 patients: More than a yes-no question. Vol. 418, *Journal of the Neurological Sciences*. 2020.
82. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 18;11(1):36.
83. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline [Internet]. Geneva: WHO/2019-nCoV/clinical/2023.1; 2023 [cited 2023 Mar 20]. Available from: WHO/2019-nCoV/clinical/2023.1
84. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102–7.
85. Dennis A, Cuthbertson DJ, Wootton D, Crooks M, Gabbay M, Eichert N, et al. Multi-organ impairment and long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. *J R Soc Med*. 2023 Feb 14;014107682311547.
86. Martin C, Luteijn M, Letton W, Robertson J, McDonald S. A model framework for projecting the prevalence and impact of Long-COVID in the UK. *PLoS One*. 2021 Dec 2;16(12):e0260843.
87. Surapaneni KM, Singhal M, Saggi SR, Bhatt A, Shunmathy P, Joshi A. A Scoping Review on Long COVID-19: Physiological and Psychological Symptoms Post-Acute, Long-Post and Persistent Post COVID-19. *Healthcare*. 2022 Nov 30;10(12):2418.
88. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129.
89. Centers for disease control and prevention. Long COVID or Post-COVID Conditions [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/>

90. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Hicklen RS, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Fotiou D, et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. *Journal of Infection*. 2021 Jul;83(1):1–16.
91. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603.
92. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct;6(4):00542–2020.
93. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*. 2020 Dec;81(6):e4–6.
94. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019.
95. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593–607.
96. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Internet]. 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
97. López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*. 2021;
98. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):191–225.
99. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, et al. Cardiorespiratory Fitness and Adiposity as Mortality Predictors in Older Adults. *JAMA*. 2007 Dec 5;298(21):2507.
100. Blair SN. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1989 Nov 3;262(17):2395–401.
101. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):01–41.
102. Miller MR. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005 Aug 1;26(2):319–38.
103. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*. 2012 Dec;40(6):1324–43.

104. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007 Aug;33(4):397–406.
105. You J, Zhang L, Ni-jia-Ti M yi di li, Zhang J, Hu F, Chen L, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *Journal of Infection*. 2020 Aug;81(2):e150–2.
106. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999 Jun;32(6):719–27.
107. Silva RMV da, Sousa AVC de. Fase crônica da COVID-19: desafios do fisioterapeuta diante das disfunções musculoesqueléticas. *Fisioterapia em Movimento*. 2020;33.
108. Viana Mancuzo¹ E, Coimbra Marinho¹ C, Lins Machado-Coelho² GL, Priscila Batista² A, Ferreira Oliveira³ J, Horta Andrade¹ B, et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021 Dec 31;e20210162.
109. Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero M de J, García Castro MM, Londoño Villegas A, Zamboni M. Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011 Feb;37(1):110–7.
110. Li AM. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *European Respiratory Journal*. 2005 Jun 1;25(6):1057–60.
111. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: How important is the learning effect? *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):129–33.
112. American Thoracic Society. ATS Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
113. Betschart M, Rezek S, Unger I, Beyer S, Gisi D, Shannon H, et al. Feasibility of an Outpatient Training Program after COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 9;18(8):3978.
114. Imamura M, Shinzato GT, Uchiyama SST, De Pretto LR, Ayres DVM, Oshiro SH, et al. Reabilitação ambulatorial da COVID longa: uma chamada à ação. *Acta Fisiátrica*. 2021 Dec 31;28(4):221–37.
115. Sousa TC de, Campos MMMS, Alves JSM, Batista AB, Farias FNQ, Moreira AMS, et al. Qualidade de vida e repercussões da Covid-19 em indivíduos sem doenças pré-existentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2022 Jul 30;15(7):e10534.
116. Milani M, Milani JGPO, Cipriano GFB, Cahalin LP, Stein R, Cipriano G. Teste Cardiopulmonar em Pacientes Pós-COVID-19: De Onde vem a Intolerância ao Exercício? *Arq Bras Cardiol*. 2023 Feb 16;120(2).
117. Tesoriero JM, Swain CAE, Pierce JL, Zamboni L, Wu M, Holtgrave DR, et al. COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 3;4(2):e2037069.
118. Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, Advani S, Chinchilli VM, Nunez JJ, et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6283.

119. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Cien Saude Colet*. 2011 Jul;16(7):3103–10.
120. Guaraldi G, Milic J, Barbieri S, Marchiò T, Caselgrandi A, Volpi S, et al. Resilience and Frailty in People Living With HIV During the COVID Era: Two Complementary Constructs Associated With Health-Related Quality of Life. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2022 Feb 1;89(S1):S65–72.
121. Spinelli MA, Jones BLH, Gandhi M. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022 Oct 5;19(5):425–32.
122. Olezene CS, Hansen E, Steere HK, Giacino JT, Polich GR, Borg-Stein J, et al. Functional outcomes in the inpatient rehabilitation setting following severe COVID-19 infection. *PLoS One*. 2021 Mar 31;16(3):e0248824.
123. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021 May 18;325(19):2015.
124. Schaurich D, Munhoz OL, Ramos Junior A, Dalmolin A, Oliveira G, Cremonese L. Clinical progression of COVID-19 coinfection in people living with the human immunodeficiency virus: scoping review. *Rev Bras Enferm*. 2022;75(2).
125. Polsky B, Kotler D, Steinhart C. HIV-Associated Wasting in the HAART Era: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Treatment. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2001 Aug;15(8):411–23. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/108729101316914412>
126. Yang Y, Iwasaki A. Impact of Chronic HIV Infection on SARS-CoV-2 Infection, COVID-19 Disease and Vaccines. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022 Feb 29;19(1):5–16.
127. del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):536–41.

10. APÊNDICES

10.1. Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Título	Estudo COVIDReab - Reabilitação Pulmonar na capacidade física, capacidade funcional e qualidade de vida na síndrome pós COVID-19.
Acrônimo	COVIDReab
Número do protocolo	CAAE: 44971221.7.0000.5020
Investigador principal	Guilherme Peixoto Tinoco Arêas
Local de estudo	Manaus-AM

1. Introdução

Estamos convidando você a participar deste estudo porque você teve COVID de forma grave. Este estudo pretende descobrir qual a melhor estratégia para o tratamento físico das pessoas que ficaram com sequela pulmonar devido a infecção com a COVID - 19.

Este termo de consentimento livre e esclarecido contém informações sobre o estudo e explica os procedimentos (exames, intervenções) envolvidos. Saber como o estudo será conduzido e em que consiste sua participação vai ajudá-lo a decidir se você quer participar.

Por favor, leia estas informações cuidadosamente. Faça perguntas sobre qualquer coisa que você não entenda ou queira saber mais. Antes de decidir se quer ou não participar, você pode querer falar sobre isso com um parente, amigo ou seu médico.

A participação neste estudo é voluntária. Se você não quer participar, você não precisa. Você receberá o melhor cuidado possível, quer participe ou não.

Se você decidir participar do estudo, você será solicitado a assinar a seção de consentimento. Ao assiná-lo, você está nos dizendo que: entendeu o que você leu, consente participar do estudo, consente realizar os

exames, procedimentos e intervenções que são descritos, consente o uso de suas informações pessoais e de saúde como descrito, exclusivamente pela equipe do estudo, com a garantia de sigilo das suas informações.

2. Qual é o propósito deste estudo?

A síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS-Cov-2) é um coronavírus que surgiu na China em dezembro de 2019, e que ainda está assolando Manaus, o Brasil e o mundo. Das pessoas recuperadas cerca de aproximadamente 20% estão acometidos com sequelas, conhecido como **síndrome pós COVID - 19**.

Indivíduos que experimentam a consequência grave da sequela da COVID – 19 apresentam fadiga generalizada, falta de ar aos médios e pequenos esforços, fraqueza muscular, dificuldade de sono, ansiedade entre outros sintomas. Isso causa um grande impacto na qualidade de vida e dificuldade de retorno as atividades normais, como trabalhar, e aumenta o risco de retornar aos hospitais para cuidados ligados as sequelas.

Para recuperação dos principais sintomas descritos, um planejamento ligado a fisioterapia tem sido recomendado no mundo todo. Exercícios de várias modalidades e complexidades tem sido proposto para reabilitar, centrando no exercício. Outras doenças, como as do coração e do pulmão tem tido altos benefícios para aumenta a capacidade de realizar as suas atividades após exercícios com a fisioterapia, e possivelmente esses pacientes com síndrome pós COVID também possa usufruir dos mesmos ganhos.

Neste estudo queremos descobrir a melhor estratégia de exercícios com exercício em esteira, exercício com pesos, exercício para os músculos da respiração para potencializar o máximo do tratamento. Além disso, iremos investigar quais são os ganhos físicos que geraram essa melhora.

Os resultados deste estudo nos ajudarão a descobrir se o treinamento físico irá aumentar a capacidade física, capacidade funcional, qualidade de vida das pessoas que sofrem da síndrome pós COVID após 2 meses de fisioterapia.

Quem está envolvido neste estudo?

Este estudo é liderado pelo professor Guilherme Arêas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), do departamento de Ciências Fisiológicas e acontecerá em parceria com professores da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FEFF) da UFAM, professor do curso de medicina da Universidade Estadual do Amazonas (UEA) e pesquisadores da Fundação de Medicina Tropical.

Você terá a chance de considerar as informações neste termo e discuti-la com sua família, amigos ou médico. Você pode entrar em contato conosco para obter mais informações (consulte Seção 20). Pediremos que você forneça seu consentimento por escrito quando decidir que quer participar.

Após o preenchimento do questionário será realizado o agendamento do seu atendimento para as avaliações por um membro da equipe do estudo.

3. Quais são os objetivos da pesquisa?

- Nós iremos avaliar o quanto de melhora do uso de oxigênio durante um exercício em esteira antes e após o programa de exercício;
- Quanto maior foi a distância caminhada por 6 minutos antes e após o programa de exercício;
- Como está a sua qualidade de vida antes e após o programa de exercício;
- Como está o funcionamento dos seus pulmões antes e após o programa de exercício;
- Como estão as substâncias que informam inflamação no seu sangue antes e após o programa de exercício;
- Como está o funcionamento das suas artérias antes e após o programa de exercício;
- Como o cérebro está controlando o seu coração antes e após o programa de exercício;
- Como você está sentindo e se você precisou ir para o hospital. Todas essas análises após o treinamento físico por 2 meses (8 semanas) antes e após o programa de exercício;

4. O que envolve a participação neste estudo?

Este é um projeto de pesquisa clínica e controlado. As vezes não sabemos qual tratamento é melhor para tratar uma condição. Para descobrir, precisamos comparar diferentes tratamentos. Colocamos pessoas em grupos e damos a cada grupo um tratamento diferente. Os resultados são comparados para ver se um é

melhor do que o outro. Para tentar garantir que os grupos sejam os mesmos, cada participante é colocado em um grupo por acaso (aleatório).

Neste estudo vamos colocá-lo em um dos dois grupos:

- Grupo de intervenção 1: Você realizará um protocolo de reabilitação física com exercícios A.
- Grupo de intervenção 2: Você realizará um protocolo de reabilitação física com exercícios B.

A chance de estar em cada grupo é de 50%. Você não saberá em que grupo você está até o final do estudo. Em uma emergência, a equipe de estudo pode descobrir em que grupo você estava se essas informações forem necessárias.

Se você concordar em participar deste estudo, você está concordando que pode estar em qualquer grupo e não saber em que grupo você está.

CONSENTIMENTO OPCIONAL – Contato para futuras pesquisas

Como você esteve envolvido neste estudo, pode haver estudos futuros para os quais você é elegível. Caso isso ocorra, gostaríamos de entrar em contato com você para saber se você está interessado em participar. Se você concordar com isso, marque a caixa na página final deste formulário.

5. Quais serão os procedimentos que o Sr. (a) será submetido antes do início do programa de exercícios?

Primeira visita:

O Sr. (a) irá responder para um fisioterapeuta algumas perguntas sobre idade, peso, altura, onde mora, sobre os seus dados funcionais, como por exemplo, quais remédios utiliza e como está a sua saúde no geral. Será realizado uma medida da sua pressão. Após isso será colocado uma cinta no seu peito para avaliar a frequência cardíaca por 20 minutos.

Após isso, o Sr.(a) irá realizar a avaliação da função pulmonar. Iremos pedir para o Sr.(a) soprar o máximo possível em um aparelho por alguns segundos. Este teste será repetido entre 3 – 8 vezes. Você poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou qualquer desconforto.

Segunda Visita

O Sr.(a) fará avaliação ecocardiográfica com um médico cardiologista especializado. Você irá ficar deitado, e com o tórax desnudo o médico irá avaliar a função do coração.

Após isso, o Sr.(a) irá se deitar novamente e iremos medir a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço, através de um ultrassom. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos. Será, também, coletado 100 ml de sangue do Sr.(a) para avaliar atividade inflamatória com substâncias no sangue. A coleta será realizada por um médico cardiologista que faz parte da equipe da pesquisa com equipamentos estéreis em uma sala preparada.

Ainda no mesmo dia, o Sr.(a) será submetido a um teste de caminhada em corredor fechado. Este teste tem como objetivo avaliar quantos metros consegue caminhar em 6 minutos contínuos. Antes e depois do teste serão pegos os sinais vitais, como pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e o quanto de cansaço. Caso você precise parar de caminhar durante o teste, uma cadeira será disponibilizada para você. A quantidade de oxigênio no sangue será monitorada continuamente durante o teste, caso caia para baixo de 88% será ofertado oxigênio para o Sr (a).

Terceira Visita

O Sr. (a) fará o teste em esteira ergométrica acoplado a máscara, conhecido como teste ergoespirométrico. Um fisioterapeuta e um médico cardiologista (todos os dois devidamente treinados).

Sé colocado um aparelho que irá medir a quantidade de oxigênio o tempo inteiro (antes, durante e após o teste), será colocado um manguito no seu braço direito para avaliar a pressão arterial antes do teste. a cada 2 minutos durante o teste e no período de recuperação e no seu peito serão colocados eletrodos para avaliar a atividade do coração.

Na perna coxa e caixa torácica (entre as costelas) do lado direito serão colocados eletrodos que irão ver o quanto os músculos estão usando o oxigênio antes, durante e após o exercício.

Você fará o teste na esteira usando uma máscara, que permitirá que respire normalmente, ao mesmo tempo em que se consegue medir o quanto você respira de oxigênio para realizar o exercício.

Você poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou dor nas pernas, ou também se o médico que estiver realizando o exame achar que precisa interromper antes, para sua segurança.

Obs.: Após o treinamento físico com fisioterapia todos as avaliações serão repetidas.

6. Protocolo de exercício

A reabilitação cardiopulmonar será realizada após as avaliações por 3 vezes por semana durante 8 semanas e será composta por exercício na esteira, exercício com pesos e treinamento inspiratório. Todos os procedimentos que compõe a reabilitação serão realizados por integrantes treinados e harmonizados nos procedimentos do ensaio, sempre sob a supervisão de um fisioterapeuta pesquisador.

Treinamento aeróbico (Exercício na esteira)

O treinamento aeróbico será realizado em esteira ergométrica. Nessa fase o Sr. (a) irá fazer 5 minutos de aquecimento em carga mínima da esteira, 15 minutos de carga constante e 10 minutos de recuperação ativa com velocidade mínima na esteira. Nessa fase, o voluntário irá fazer 5 minutos de aquecimento em carga mínima da esteira, 30 minutos de carga constante e 10 minutos de recuperação ativa com velocidade mínima na esteira. Caso o Sr. (a) tiver queda da de oxigenação do sangue será ofertado oxigênio adicional por cateter durante todo o treinamento. Será a frequência cardíaca, pressão e quantidade de oxigenação de sangue serão monitorados durante todo o treinamento e até 5 minutos após o término.

Treinamento resistido (Exercício com pesos)

O treinamento resistido será realizado com carga livre. Será realizado exercício de membros superiores, para os membros inferiores e abdominais. Em cada sessão serão realizados 6 tipos de exercícios.

Treinamento muscular inspiratório (Treino inspiratório)

Para o treinamento muscular inspiratório será realizado no aparelho de treinamento muscular respiratório. O Sr.(a) irá realizar o treinamento de 5 séries de 6 inspirações com 1 minuto de repouso.

Ventilação Não Invasiva (VNI)

A utilização de VNI será por máscara facial ou nasal pela preferência do voluntário. As pressões inspiratórias (IPAP) e expiratórias (EPAP) terão diferença de 5 cmH₂O entre. Caso o Sr. (a), mesmo com o uso da VNI, tenha queda de oxigênio no sangue $\leq 88\%$ será ofertado oxigênio adicional associado a VNI.

6. Outras informações relevantes sobre o estudo

Não diremos ao serviço de saúde que você trabalha qual dos seus participantes consentiu, recusou ou foi inelegível para participar deste estudo. Você tem inteira liberdade de participar ou não da pesquisa, sem risco de qualquer represália.

Não há custos a você para participar deste estudo e você não será pago. Todos os exames e cuidados necessários como parte do estudo serão fornecidos a você gratuitamente.

Alguns estudos não permitem que os participantes façam parte de outros estudos. Se você participar deste estudo, não poderá participar de estudos de outras medidas preventivas para o COVID-19.

7. Eu tenho que participar deste estudo?

A participação em qualquer projeto de pesquisa é voluntária. Se você não deseja participar, não precisa. Se você decidir participar e depois mudar de ideia, você está livre para se retirar do estudo em qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Sua decisão de participar ou não, ou de participar e depois se retirar, não afetará em nada e todos os seus dados serão resguardados.

8. Quais são os possíveis benefícios de participar?

Vários são os benefícios do projeto. Primeiro o Sr. (a) irá receber o tratamento para a recuperação física e funcional da seqüela pós COVID-19. É sabido que o sistema de saúde carece de absorver toda a população com seqüela da COVID-19, e o estudo poderá auxiliar no atendimento populacional. Outro grande benefício é o fornecimento de evidência sobre a melhor maneira de recuperar o paciente de uma doença que já deixou até o momento, aproximadamente, 71 milhões de pessoas com possível seqüela no mundo e que uma parte dessa população poderá receber atendimento com a melhor da prática baseado em evidência.

9. Quais são os possíveis riscos e desvantagens de participar?

A avaliação do ergoespirométrico é um teste considerado seguro, principalmente devido ao alto monitoramento (Pressão arterial, Eletrocardiograma e percepção do teste de forma contínua), e da participação de médico cardiologista e de fisioterapeuta altamente treinados. No entanto, existe o risco do Sr. (a) sentir grande cansaço e dispnéia, dor muscular após o exercício e risco de queda na esteira. É sabido que há pequena chance de parada cardíaca e morte (aproximadamente 1 caso em 1000 testes). Para minimizar os riscos, o Sr (a) será informado da realização do teste de forma a que ele não venha a realizar algum movimento que possa causar dano; a equipe será treinada para evitar qualquer erro na realização do teste.

O Teste de Caminhada de 6 minutos é um teste considerado seguro, com baixo risco de complicações. Mesmo assim, não se pode excluir a possibilidade de cansaço e desconforto respiratório durante os testes, assim como a possibilidade de algum acidente durante os movimentos exigidos.

A espirometria e a manovacuometria, apesar de métodos seguros e amplamente utilizados pelo mundo, podem levar o Sr. (a) à sensação de desconforto respiratório ou tontura por conta da hiperventilação. Para minimizar tais riscos, os avaliadores serão treinados para a adequada realização de cada teste, para agir de forma a minimizar a ocorrência de complicações e sobre como agir no caso de alguma complicação acontecer.

O ecocardiograma é um método seguro e com baixo risco, no entanto devido a necessidade de maca, o Sr. (a) pode vir a se desequilibrar e cair. Para isso, os profissionais terão total cuidado ao avaliar o paciente.

O teste da função do vaso é um teste de fácil realização e mínimo risco. Os principais riscos são de o Sr (a) vir a cair ao subir na maca para a realização do teste e de o manguito no braço mantido por 200 mmHg por 5 minutos gerar desconforto e dor no braço do paciente. Para reduzir o risco os profissionais irão auxiliar o paciente de subir na maca, além disso o os profissionais irão ficar atento na percepção do paciente durante o teste. Caso o Sr. (a) venha a sentir algum desconforto insuportável o teste será abortado e poderá optar pela suspensão da avaliação.

A avaliação de substâncias inflamatórias sanguíneas necessitará a retirada do sangue. A retirada de sangue possui algum risco, como o Sr (a) sentir dor na retirada e contaminação. Para evitar esses riscos o procedimento será realizado por um médico formado e experiente, além disso o profissional estará corretamente munido de equipamento de proteção e todos os materiais serão estéreis.

Devido as limitações das tecnologias utilizadas, principalmente do meio virtual, existe o risco de vazamento dos dados. No entanto, para reduzir o risco iremos fazer o download para um equipamento físico e será guardado em local seguro com acesso apenas pelos pesquisadores do projeto.

Sobre a reabilitação pulmonar é uma intervenção com grande evidência na recuperação de pacientes com doença pulmonar crônica. A atividades realizadas são de baixo risco, no entanto o Sr. (a) pode sentir dor muscular, dor articular, grande dispnéia, sensação de desmaio, queda ou aumento pressórico, risco de queda, engolir ar para o estômago durante o uso da VNI. Para reduzir os riscos os treinamentos serão realizados por profissionais experientes e treinados para atender os pacientes com seqüela de COVID-19 com capacidade de reduzir os riscos e com capacidade de monitorar constantemente o paciente.

10. O que vai acontecer com minhas amostras?

Após a coleta, seus dados e amostras de sangue obtidas para o propósito deste estudo serão armazenadas no Laboratório Fisiologia Humana da UFAM Elas serão armazenadas em freezers (no caso de sangue) no Laboratório Fisiologia Humana da UFAM até a análise relacionada a este estudo clínico que você está participando. Suas amostras não serão vendidas.

Suas informações serão armazenadas em SSD externo após fazer o download do sistema eletrônico conhecido como redCAP (especializado para pesquisa) e apagado da nuvem. Seus dados estão em pastas e só os pesquisadores terão acessos. As pastas terão seu nome ou outras informações de identificação. Apenas a equipe do centro de pesquisa terá. Apenas os membros da equipe de pesquisa poderão acessar suas amostras e atualizarão relatórios sobre sua localização e processamento.

11. E se eu me retirar deste estudo?

A saída deste estudo não garantirá que você possa participar de outros ensaios intervencionais relacionados ao COVID-19. Uma vez inscrito neste estudo, você pode não ser elegível para outros testes.

Se você retirar seu consentimento durante o ensaio, a equipe de estudo não coletarão informações pessoais adicionais de você, embora as informações pessoais já coletadas sejam retidas para garantir que os resultados do ensaio possam ser medidos corretamente. Você deve estar ciente de que os dados coletados pelo patrocinador até o momento em que você retirar farão parte dos resultados do estudo. Se você não quer que eles façam isso, você deve dizer-lhes antes de participar do estudo.

13. Este estudo poderia ser interrompido inesperadamente?

Este projeto de pesquisa pode ser interrompido inesperadamente por uma variedade de razões. Isso pode incluir razões como: Efeitos colaterais inaceitáveis, efeito maior do que esperado, decisões feitas pela equipe de estudo ou autoridades locais de regulação/saúde.

14. O que acontece quando o estudo terminar?

Depois de 12 meses, o estudo acabará e entraremos em contato para que saiba em qual grupo de tratamento você estava. Os resultados do estudo serão fornecidos a você pelos contatos informados, assim que disponíveis. Depois disso, não entraremos mais em contato com você para acompanhamentos ou questões referentes a este estudo.

PARTE 2 COMO ESTÁ SENDO CONDUZIDO O PROJETO DE PESQUISA?

15. O que acontecerá com minhas informações?

Os dados serão armazenados em forma codificada/reidentificável, que será protegido por senha.

As informações coletadas serão armazenadas em segurança no Laboratório de Fisiologia Humana do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFAM em armários de arquivo trancados ou em pastas de acesso restrito na unidade de rede da UFAM e só serão acessíveis à equipe de pesquisa.

Somos obrigados a manter as informações coletadas como parte de um estudo por pelo menos 05 anos. As informações da pesquisa podem ser destruídas ou mantidas indefinidamente em armazenamento seguro após este tempo. Suas informações serão armazenadas para futuras pesquisas eticamente aprovadas e autorizadas por você.

Qualquer informação que coletarmos que possa identificá-lo será tratada como confidencial e usada apenas neste estudo. As informações serão inidentificáveis. Isso significa que removeremos seu nome e daremos às informações um número de código especial. Apenas a equipe de pesquisa do estudo COVIDReab pode corresponder seu nome ao número do código, se for necessário fazê-lo.

Qualquer informação obtida para o propósito deste projeto de pesquisa que possa identificá-lo será tratada como confidencial e armazenada com segurança. Ela será fornecida apenas com sua permissão, ou conforme exigido por lei. Informações sobre você podem ser obtidas a partir de registros hospitalares para fins desta pesquisa, e uma forma que o isole como indivíduo. Os resultados serão agrupados, resumidos e não identificados de forma alguma.

Seus registros de saúde e quaisquer informações obtidas durante o estudo estão sujeitos à inspeção (com o objetivo de verificar os procedimentos e os dados) pelo Universidade Federal do Amazonas, CEP/CONEP, ANVISA ou conforme exigido por lei. Em caso de monitorias, auditorias ou inspeções, o acesso aos seus registros originais vai ocorrer na presença do médico ou da equipe do estudo, mantendo a privacidade de seus dados de acordo com as leis brasileiras e regulamentos vigentes em nosso país.

Ao assinar a seção de consentimento, você autoriza a liberação ou acesso a essas informações confidenciais ao pessoal de estudo relevante e às autoridades reguladoras, conforme observado acima. Apresentaremos esses resultados em conferências científicas e publicaremos em revistas científicas.

Apesar de nossos melhores esforços, há uma pequena chance de que você possa ser identificado novamente por alguém fora deste projeto de pesquisa. No caso improvável de isso acontecer, alguém da equipe de pesquisa entrará em contato com você. Se, em algum momento, você achar que seu nome pode ter sido identificado novamente, por favor, avise-nos.

17.Reclamações e compensação

Se você sofrer alguma lesão ou complicações como resultado deste projeto de pesquisa, você deve entrar em contato com a equipe de estudo o mais rápido possível e você será auxiliado a receber o tratamento médico adequado.

Em caso de ocorrência de complicações decorrentes de sua participação no estudo, você deverá comunicar imediatamente à equipe do estudo para ser avaliado e receber a assistência disponível em nosso serviço:

O seu médico poderá também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgar conveniente para a sua saúde. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, você não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. As despesas decorrentes da sua participação na pesquisa serão ressarcidas, como transporte até o local onde será realizada as avaliações, treinamento ou alimentação.

Garantimos ao(à) senhor(a), e seu acompanhante quando necessário, o ressarcimento das despesas devido a sua participação na pesquisa, diretamente ao senhor ou seu acompanhante, ainda que não previstas inicialmente. Se houver a necessidade de tal ressarcimento, este será realizado via transferência bancária. Também está assegurado ao(à) senhor(a) o direito a pedir indenizações e cobertura material para reparação de dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa. Asseguramos ao(à) senhor(a) o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo, pelo tempo que for necessário.

18. Mais informações e com quem entrar em contato

A pessoa que você pode precisar entrar em contato dependerá da natureza da sua consulta.

Contato clínico

Nome	Guilherme Peixoto Tinoco Arêas
Função	Pesquisador principal
Telefone	(92) 99356-0935
Email	guilhermepta@ufam.edu.br

Se você tiver alguma reclamação sobre qualquer aspecto do projeto, a forma como ele está sendo conduzido ou quaisquer perguntas sobre ser um participante da pesquisa em geral, então você pode entrar em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos CEP/ UFAM

Telefone do CEP/UFAM: (92) 3305-1181 Ramal 2004,

E-Mail: cep@ufam.edu.br.

Endereço: Escola de Enfermagem de Manaus (EEM/UFAM) - Sala 07, Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM.

Horário de atendimento ao público: Segunda a sexta de 8 às 14 horas.

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Telefone (61) 3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

Endereço: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte, CEP: 70719-040 – Brasília/DF 8h às 18h.

ACORDO DE CONSENTIMENTO

Declaro que concordo em participar da pesquisa ou alguém leu para mim em um idioma que eu entendo.

Entendo os propósitos, procedimentos e riscos da pesquisa descrita no projeto.

Dou permissão para que meus médicos, outros profissionais de saúde, hospitais ou laboratórios fora deste serviço de saúde forneçam informações a esse grupo de pesquisa sobre minha doença e tratamento para os propósitos deste projeto. Entendo que tais informações permanecerão confidenciais.

Tive a oportunidade de fazer perguntas e estou satisfeito com as respostas que recebi.

Concordo livremente em participar deste projeto de pesquisa como descrito e entendo que sou livre para me retirar a qualquer momento durante o estudo sem afetar meus futuros cuidados de saúde.

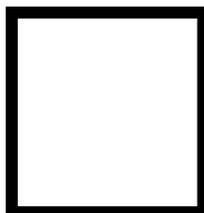
Eu entendo que me será dada uma via assinada deste documento para que eu guarde.

Entendo que participar deste estudo pode, portanto, impedir-me de participar de outros estudos que não permitem isso.

Declaração do Participante (para participantes que leram as informações)

Nome do Participante (por extenso) _____

Assinatura _____ Data _____



IMPRESSÃO DACTILOSCÓPIA

Declaração (para participantes que não conseguem ler as informações e o formulário de consentimento)

Ver Nota para Orientação sobre Boas Práticas Clínicas CPMP / ICH / 135/95, Seção 4.8.9. Um representante legalmente aceitável pode ser uma testemunha *. Testemunha do processo de consentimento informado

Nome (por extenso) _____

Assinatura _____ Data _____

*A testemunha não deve ser o investigador, um membro da equipe de estudo ou seu representante. A testemunha deve ter 18 anos ou mais.

Declaração do pesquisador/Pesquisador Sênior†

Dei uma explicação verbal sobre o projeto de pesquisa, seus procedimentos e riscos e acredito que o participante entendeu essa explicação.

Nome do pesquisador	_____
Assinatura	_____
	Data _____

†Um membro sênior da equipe de pesquisa deve fornecer a explicação e informações relativas, ao projeto de pesquisa. Nota: Todas as partes que assinam a seção de consentimento deverão datar sua própria assinatura.

Histórico de tuberculose?	() SIM () NÃO
É ou já foi tabagista? Há quanto tempo? _____	() SIM () NÃO
Histórico de alguma outra doença respiratória?	() SIM () NÃO
Possui condição que impeça esforço físico?	() SIM () NÃO
APTO PARA INCLUSÃO?	() SIM () NÃO

10.2. Apêndice B – Ficha de avaliação

Data: ___/___/_____

PRÉ-TRIAGEM: Critérios de exclusão

IDENTIFICAÇÃO:		
NOME:		
IDADE:	SEXO: () Feminino () Masculino	
PESO (kg):	Estatura:	
HDA:		
HDP:		
Medicações em uso:		
Histórico de COVID-19:		
Data: ___/___/_____		
Diagnóstico:	Gravidade:	Internação
() Laboratorial	() Não grave	() SIM
() Clínico	() Grave	() NÃO
() Autorrelato	() Crítico	
Sintomas: _____		
SSVV: PA _____ SPO2 _____ FC: _____		

FICHA DE AVALIAÇÃO

Escala de dispneia MRC

Grau 0	com atividades intensas, como correr, carregar cargas pesadas ou subir escadas com peso
Grau 1	com atividades maiores, tais como subir ladeira, 2 ou mais andares de escadas

	Grau 2	com atividades moderadas, como: subir 1 andar, caminhar depressa, ou carregar cargas leves
	Grau 3	com atividades leves, tais como tomar banho, andar uma quadra em passo regular
	Grau 4	em repouso, para se vestir, caminhar poucos passos devagar
0: esperada; 1: leve; 2: moderada; 3: acentuada; 4: muito acentuada.		

ESPIROMETRIA

ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA DE BORG:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10

	MENSURADO	PREDITO	%PREDITO	RESULTADO FINAL
CVF (L):				<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Obstrutivo <input type="checkbox"/> Restritivo <input type="checkbox"/> Misto Qualidade do teste: _____
FEF 25-75% (L/s):				
VEF1/CVF(%):				
VEF1(L):				
PFE(L/s):				
MVV:				

MANOVACUOMETRIA (Pressões Respiratórias Máximas)

PI _{max} (cmH ₂ O)	Tentativas			PE _{max} (cmH ₂ O)	Tentativas		
	1ª:	2ª:	3ª:		1ª:	2ª:	3ª:
	4ª:	5ª:	6ª:		4ª:	5ª:	6ª:
Maior valor				Maior valor			

Teste de Caminhada de 6 minutos

ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA DE BORG inicial:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10

INICIAL	FINAL	DISTÂNCIA PERCORRIDA (m)
PA(mmHg): _____	PA (mmHg): _____	Quantidade de voltas: _____ Metros extras: _____ Distância total: _____
FC (bpm): _____	FC(bpm): _____	
FR (irpm): _____	FR (irpm): _____	
SPO2 (%): _____	SPO2(%): _____	

ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA DE BORG final:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5