



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

**EFEITOS DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID
EM PESSOAS QUE VIVEM COM O HIV**

CAMILA GONCALVES ALVES

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra em
Doenças Tropicais

BOTUCATU/SP

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

EFEITOS DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID
EM PESSOAS QUE VIVEM COM O HIV

CAMILA GONCALVES ALVES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Doenças Tropicais (Mestrado Acadêmico).

Orientadora: Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca.

Coorientadora: Profa. Adjunta Lenice do Rosário de Souza.

BOTUCATU/SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Alves, Camila Gonçalves.

Efeitos da Covid-19 e das condições pós-covid em pessoas
que vivem com HIV / Camila Gonçalves Alves. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Karen Ingrid Tasca

Coorientador: Lenice do Rosário de Souza

Capes: 21100004

1. COVID-19 (Doença). 2. HIV. 3. COVID-19, Pandemia de,
2020-. 4. Incidência. 5. Prognóstico.

Palavras-chave: Condições pós-Covid; Covid-19; HIV.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE CAMILA GONÇALVES ALVES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 26 dias do mês de setembro do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Sala de Reuniões do Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia - FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CAMILA GONÇALVES ALVES, intitulada **EFEITOS DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID EM PESSOAS QUE VIVEM COM O HIV**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. KAREN INGRID TASCA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico Por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM (Participação Presencial) do(a) Laboratório de Biotecnologia Aplicada - LBA / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. PAULA ROCHA CHELLINI (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. KAREN INGRID TASCA

CAMILA GONCALVES ALVES

**EFEITOS DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID
EM PESSOAS QUE VIVEM COM O HIV**

Orientadora: Profa. Dr. Karen Ingrid Tasca.

Coorientadora: Profa. Adjunta Lenice do Rosário de Souza.

BANCA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Comissão Examinadora:

Profa. Dra Karen Ingrid Tasca

Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”

Profa. Dra. Marjorie de Assis Golim

Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”

Profa. Dra. Paula Rocha Chellini

Universidade Federal de Juiz de Fora

Botucatu 26 de setembro de 2024.

Esta pesquisa recebeu apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior - Brasil (CAPES), por meio de concessão de bolsa Demanda
Social (Código de Financiamento 001)

AGRADECIMENTOS

Concluir esta dissertação de mestrado representa uma etapa importante na minha vida, que só foi possível graças ao apoio e incentivo de várias pessoas às quais gostaria de expressar a minha profunda gratidão.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus pela oportunidade e pela força de tornar esse sonho possível, mesmo diante de tantos acontecimentos.

À minha orientadora, Professora Doutora Karen Ingrid Tasca pela orientação inestimável, paciência e sabedoria compartilhada ao longo deste percurso. A sua orientação foi essencial para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e pelo incentivo constante, a minha mãe Izaura Rodrigues Gonçalves Alves, que fez parte deste trabalho acompanhado cada etapa, agradeço imensamente por suas orações, e ao meu pai Oswaldo Sabino Alves (in memoriam) que não está mais presente fisicamente porém sempre torceu e fez de tudo para que eu alcançasse meus objetivos e sonhos.

Aos meus colegas e amigos, que a Unesp me apresentou ao longo de todos esses anos como aluna de graduação e de pós graduação, por todo apoio, compreensão e por partilharem este caminho comigo. A amizade e os momentos de descontração foram fundamentais para ultrapassar os desafios deste percurso.

Agradeço também à Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, por me proporcionar os recursos e o ambiente necessário para a realização deste estudo, e a todos os professores e funcionários que contribuíram para a minha formação acadêmica.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho. A todos, o meu sincero agradecimento.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus HIV se torna uma condição crônica, afetando o sistema imunológico e, nos casos não controlados, aumenta a vulnerabilidade a doenças oportunistas, e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). No cenário da pandemia da covid-19, a literatura é bastante divergente quanto ao prognóstico desta infecção nesta população, quanto aos fatores de risco para desenvolvimento de condições pós-covid e em relação ao seu impacto na qualidade de vida das pessoas que vivem com o HIV (PVH). **Objetivos:** Avaliar em PVH sintomáticas e assintomáticas, desfechos de SRAG por SARS-CoV-2 ou outros vírus respiratórios, bem como incidência e caracterização da condição pós-covid nesta população e seu impacto na qualidade de vida. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, com um braço retrospectivo e outro prospectivo, que incluiu 221 PVH adultas, residentes em Botucatu/SP, e que apresentaram sintomas respiratórios sugestivos de covid-19 no período de 2020 a 2023. Foram utilizadas as informações notificadas no E-sus (casos leves) e Sivep-gripe (hospitalizados por SRAG). Para análise das condições pós-covid, questionários foram aplicados por telefone após consentimento do participante. Na análise estatística, foram utilizados os testes de qui-quadrado, teste t, binomial negativa e regressão logística. **Resultados:** A idade média em geral dos participantes foi de 43,1 ($\pm 12,9$) anos, e 66,5% eram do sexo masculino. O tempo médio de infecção por HIV foi de cerca de 10 anos, e apenas oito pessoas não estavam em uso de TARV no momento da inclusão. Aproximadamente metade dos incluídos testaram positivo para SARS-CoV-2 (n=102), sendo que seis deles foram

hospitalizados, e dois foram a óbito. Já entre o grupo que testou negativo para SARS-CoV-2 (n=119), 12 foram hospitalizados e nenhum veio a óbito. Casos leves de covid-19 apresentaram maior frequência de mialgia e distúrbios gustativos, do que o grupo não-covid, e a sintomatologia para os casos graves não diferiu entre os grupos. Foi observada alta frequência de tabagistas entre os participantes do estudo e, na análise dos exames bioquímicos antes e depois da ocorrência do quadro agudo da covid-19, observou-se apenas elevação significativa nos níveis de CPK. Além disso, foi identificado que a idade avançada está associada a um maior risco de óbito relacionado à covid-19, e a ausência de terapia antirretroviral, menores contagens de linfócitos T CD4+ e menor nadir de TCD4+ foram associados aos casos moderados/graves da doença. Dezesete participantes do grupo covid-19 (34%) relataram condições pós-covid, sendo, o sexo feminino, o único fator de risco encontrado para a ocorrência desta condição. As queixas mais comuns relacionadas as condições pós-covid foram cansaço exacerbado, memória prejudicada, tosse recorrente e sintomas de ansiedade e depressão, sendo que 15,8% dos participantes aumentaram o grau de dependência de terceiros para realização de atividades cotidianas, e o score na qualidade de vida piorou em 25%. **Conclusão:** Apesar de incidência semelhante no número de infecções, bem como no número de internações, a covid-19, quando comparada a outras infecções virais, mostrou maior letalidade nas PVH. Estar sob TARV e ter altas contagens e nadir de TCD4+ foram fatores associados ao melhor prognóstico. Condições pós-covid ocorreram em 1/3 das PVH, e refletiu em substancial piora na qualidade de vida. O único fator de risco associado foi ser do sexo feminino. São necessárias e urgentes recomendações de intervenções que promovam melhorias na saúde física e mental desta população.

Palavras-chave: HIV, SARS-CoV-2, Covid-19, SRAG, Condições Pós-Covid, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: HIV infection becomes a chronic condition, affecting the immune system and, in uncontrolled cases, increases vulnerability to opportunistic diseases, and Severe Acute Respiratory Syndrome (SRAG). In the scenario of the covid-19 pandemic, the literature is quite divergent regarding the prognosis of this infection in this population, regarding the risk factors for the development of post-covid conditions and in relation to its impact on the quality of life of people living with the disease. HIV (PVH). **Objectives:** To evaluate the outcomes of SARS caused by SARS-CoV-2 or other respiratory viruses in symptomatic and asymptomatic PLWH, as well as the incidence and characterization of the post-covid condition in this population and its impact on quality of life. **Methods:** Observational, cross-sectional study, with a retrospective and a prospective arm, which included 221 adult PLWH, living in Botucatu/SP, and who presented respiratory symptoms suggestive of covid-19 in the period from 2020 to 2023. The information reported in the E-sus (mild cases) and Sivep-flu (hospitalized for SARS). To analyze post-covid conditions, questionnaires were administered by telephone after the participant's consent. In the statistical analysis, the chi-square test, t test, negative binomial and logistic regression were used. **Results:** The overall average age of the participants was 43.1 (± 12.9) years, and 66.5% were male. The average time of HIV infection was around 10 years, and only eight people were not using ART at the time of inclusion. Approximately half of those included tested positive for SARS-CoV-2 (n=102), six of whom were hospitalized and two died. Among the group that tested negative for SARS-CoV-2 (n=119), 12 were hospitalized and none died. Mild cases of Covid-19 had a higher frequency of myalgia and taste disorders than the non-Covid group, and the symptoms for severe cases did not differ between the groups. A high

frequency of smokers was observed among study participants and, in the analysis of biochemical tests before and after the occurrence of the acute Covid-19, only a significant increase in CPK levels was observed. Furthermore, it was identified that advanced age is associated with a greater risk of death related to Covid-19, and the absence of antiretroviral therapy, lower CD4+ T lymphocyte counts and a lower CD4+ T lymphocyte nadir were associated with moderate/severe cases of the disease. . Seventeen participants in the covid-19 group (34%) reported post-covid conditions, with female sex being the only risk factor found for the occurrence of this condition. The most common complaints related to post-covid conditions were exacerbated tiredness, impaired memory, recurrent cough and symptoms of anxiety and depression, with 15.8% of participants increasing the degree of dependence on others to carry out daily activities, and the score quality of life worsened by 25%. **Conclusion:** Despite a similar incidence in the number of infections, as well as the number of hospitalizations, Covid-19, when compared to other viral infections, showed greater lethality in PLWH. Being on ART and having high TCD4+ counts and nadir were factors associated with a better prognosis. Post-Covid conditions occurred in 1/3 of PLWH, and resulted in a substantial worsening in quality of life. The only associated risk factor was being female. Recommendations for interventions that promote improvements in the physical and mental health of this population are urgently needed.

Keywords: HIV, SARS-CoV-2, Covid-19, SARS, Post-Covid Conditions, Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Incidência de adultos vivendo com o HIV por país.	24
Figura 02 – Etapas do ciclo replicativo do HIV.	26
Figura 03 – Ativação imune crônica relacionada ao HIV, efeito da terapia antirretroviral e estilo de vida contribuem para síndrome metabólica e hipertensão.	28
Figura 04 – Infecções virais mais comuns que acometem o trato respiratório.	31
Figura 05 – Taxas de mortalidade por infecções respiratórias do trato inferior a cada 100.000 pessoas, de todas as idades, no ano de 2016.	31
Figura 06 – Média das incidências e mortalidade de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) nos meses de fevereiro e março de 2024 no Brasil, por faixa etária.	33
Figura 07 – Ciclo replicativo do SARS-CoV-2.	34
Figura 08 – Casos acumulados de covid-19 no mundo, segundo OMS.	37
Figura 09 – Casos acumulados de covid-19 no mundo, segundo OMS. Destaque para o Brasil, que computa 174.257,35 casos.	37
Figura 10 – Óbitos acumulados por covid-19 no mundo, segundo OMS.	38
Figura 11 – Óbitos acumulados por covid-19 no mundo, segundo OMS. Destaque para o Brasil, que computa 3.260,9 casos.	38
Figura 12 – Linha cronológica das condições pós-covid.	41
Figura 13 – Possíveis contribuintes para as condições pós-covid em PVH, que podem apresentar risco mais elevado destas sequelas.	45
Figura 14 – Possíveis contribuintes para as condições pós-covid em PVH, que podem apresentar risco mais elevado destas sequelas.	45
Figura 15 – Participantes da Pesquisa – inclusão de 221 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) e os três desfechos principais do estudo.	59
Figura 16 – Sintomas relatados pelas 221 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no E-sus.	61
Figura 17 – Comorbidades relatadas pelas 221 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no E-sus.	62
Figura 18 – Sintomas apresentados pelas 18 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no Sivep-gripe.	64
Figura 19 – Comorbidades relatadas pelas 18 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no Sivep-gripe.	64

Figura 20 – Condições pós-covid relatadas pelas 13 pessoas vivendo com HIV/aids (PVH) incluídas no estudo.....67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pessoas vivendo com HIV/aids notificadas no E-sus	60
Tabela 2. Pessoas vivendo com HIV/aids notificadas no Sivep-gripe.....	63
Tabela 3. Pessoas vivendo com HIV/aids notificadas no E-sus (casos leves) ou Sivep-gripe (casos moderados/ Graves.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Variáveis de desfecho utilizadas no estudo, tipo de classificação e fonte de informação.....53

Quadro 2 – Variáveis exploratórias utilizadas no estudo, tipo de classificação e fonte de informação.....53

LISTA DE ABREVIATURAS

ADV	Adenovírus
ALT	Alanina Aminotransferase
ALT	Aminotransferase
ARV	Antirretrovirais
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPK	Creatinofosfoquinase
CV-HIV	Carga Viral do HIV
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA-2,	Enzima Conversora da Angiotensina 2
EV	Enterovírus
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HBoV	Bocavírus Humano
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HCoV	Coronavírus Humano
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hemaglutinina-Esterase
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMPV	Metapneumovírus Humano
IL1	Interleucina 1
INI	Inibidores de Integrase
IP	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores De Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores Não-Análogos de Nucleosídeos

LDH	Desidrogenase Láctica
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MS	Ministério da Saúde
N	Proteína do Nucleocapsídeo
OVR	Outros Vírus Respiratórios
PCR	Proteína C Reativa
PIV	Parainfluenza
PVH	Pessoas que Vivem com o HIV
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
RV	Rinovírus
S	Spike
SG	Síndrome Gripal
SMet	Síndrome Metabólica
SRAG	Respiratória Aguda Grave
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TMPRSS2	Enzima Protease Serina Transmembranar 2
TNF- α	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
Unaids	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VSR	Vírus Sinciciais Respiratórios

SUMÁRIO

1.	Introdução	24
1.1.	Aspectos Gerais da Infecção pelo HIV	24
1.2.	Aspectos Gerais de Infecções Virais Respiratórias, Incluindo a Covid-19	29
1.3.	Coinfecções HIV, SARS-CoV-2 e Outros Vírus Respiratórios	39
1.4.	Condições Pós-Covid e Desafios Implicados na Qualidade de Vida	40
1.5.	Justificativa do Estudo	47
2.	Objetivos	48
2.1.	Objetivos Gerais	48
2.2.	Objetivos Específicos	48
3.	Metodologia	49
3.1.	Delineamento do Estudo	49
3.2.	Local e Período	49
3.3.	Elegibilidade, Grupos e Etapas do Estudo	50
3.4.	Procedimento de Coleta de Dados	51
3.5.	Detalhamento das Bases de Dados Utilizadas e Variáveis	51
3.6.	Ferramentas Utilizadas – Condições Pós-Covid	56
3.7.	Análise Estatística	57
3.8.	Aspectos Éticos	58
4.	Resultados	59
4.1.	Participantes e Características	59
4.2.	Casos Moderados e Graves / SRAG	62
4.3.	Associação entre os Marcadores e Fator de Risco	64
4.4.	Condições Pós-Covid	66
5.	Discussão	68
6.	Considerações Finais.....	78

7.	Referências Bibliográficas	80
8.	Anexos	93

ANEXO 1 - Questionários Padronizados Utilizados no Estudo

ANEXO 2 – Aprovação e Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus HIV se torna uma condição crônica, afetando o sistema imunológico e, nos casos não controlados, aumenta a vulnerabilidade a doenças oportunistas, e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). No cenário da pandemia da covid-19, a literatura é bastante divergente quanto ao prognóstico desta infecção nesta população, quanto aos fatores de risco para desenvolvimento de condições pós-covid e em relação ao seu impacto na qualidade de vida das pessoas que vivem com o HIV (PVH). **Objetivos:** Avaliar em PVH sintomáticas e assintomáticas, desfechos de SRAG por SARS-CoV-2 ou outros vírus respiratórios, bem como incidência e caracterização da condição pós-covid nesta população e seu impacto na qualidade de vida. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, com um braço retrospectivo e outro prospectivo, que incluiu 221 PVH adultas, residentes em Botucatu/SP, e que apresentaram sintomas respiratórios sugestivos de covid-19 no período de 2020 a 2023. Foram utilizadas as informações notificadas no E-sus (casos leves) e Sivep-gripe (hospitalizados por SRAG). Para análise das condições pós-covid, questionários foram aplicados por telefone após consentimento do participante. Na análise estatística, foram utilizados os testes de qui-quadrado, teste t, binomial negativa e regressão logística. **Resultados:** A idade média em geral dos participantes foi de 43,1 ($\pm 12,9$) anos, e 66,5% eram do sexo masculino. O tempo médio de infecção por HIV foi de cerca de 10 anos, e apenas oito pessoas não estavam em uso de TARV no momento da inclusão. Aproximadamente metade dos incluídos testaram positivo para SARS-CoV-2 ($n=102$), sendo que seis deles foram

hospitalizados, e dois foram a óbito. Já entre o grupo que testou negativo para SARS-CoV-2 (n=119), 12 foram hospitalizados e nenhum veio a óbito. Casos leves de covid-19 apresentaram maior frequência de mialgia e distúrbios gustativos, do que o grupo não-covid, e a sintomatologia para os casos graves não diferiu entre os grupos. Foi observada alta frequência de tabagistas entre os participantes do estudo e, na análise dos exames bioquímicos antes e depois da ocorrência do quadro agudo da covid-19, observou-se apenas elevação significativa nos níveis de CPK. Além disso, foi identificado que a idade avançada está associada a um maior risco de óbito relacionado à covid-19, e a ausência de terapia antirretroviral, menores contagens de linfócitos T CD4+ e menor nadir de TCD4+ foram associados aos casos moderados/graves da doença. Dezesete participantes do grupo covid-19 (34%) relataram condições pós-covid, sendo, o sexo feminino, o único fator de risco encontrado para a ocorrência desta condição. As queixas mais comuns relacionadas as condições pós-covid foram cansaço exacerbado, memória prejudicada, tosse recorrente e sintomas de ansiedade e depressão, sendo que 15,8% dos participantes aumentaram o grau de dependência de terceiros para realização de atividades cotidianas, e o score na qualidade de vida piorou em 25%. **Conclusão:** Apesar de incidência semelhante no número de infecções, bem como no número de internações, a covid-19, quando comparada a outras infecções virais, mostrou maior letalidade nas PVH. Estar sob TARV e ter altas contagens e nadir de TCD4+ foram fatores associados ao melhor prognóstico. Condições pós-covid ocorreram em 1/3 das PVH, e refletiu em substancial piora na qualidade de vida. O único fator de risco associado foi ser do sexo feminino. São necessárias e urgentes recomendações de intervenções que promovam melhorias na saúde física e mental desta população.

Palavras-chave: HIV, SARS-CoV-2, Covid-19, SRAG, Condições Pós-Covid, Qualidade de vida.

Alves, C.G. Effects of Covid-19 and Post-Covid Conditions
in People Living with HIV. Dissertation (Master's) – Faculdade de medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2024.

ABSTRACT

Introduction: HIV infection becomes a chronic condition, affecting the immune system and, in uncontrolled cases, increases vulnerability to opportunistic diseases, and Severe Acute Respiratory Syndrome (SRAG). In the scenario of the covid-19 pandemic, the literature is quite divergent regarding the prognosis of this infection in this population, regarding the risk factors for the development of post-covid conditions and in relation to its impact on the quality of life of people living with the disease. HIV (PVH). **Objectives:** To evaluate the outcomes of SARS caused by SARS-CoV-2 or other respiratory viruses in symptomatic and asymptomatic PLWH, as well as the incidence and characterization of the post-covid condition in this population and its impact on quality of life. **Methods:** Observational, cross-sectional study, with a retrospective and a prospective arm, which included 221 adult PLWH, living in Botucatu/SP, and who presented respiratory symptoms suggestive of covid-19 in the period from 2020 to 2023. The information reported in the E-sus (mild cases) and Sivep-flu (hospitalized for SARS). To analyze post-covid conditions, questionnaires were administered by telephone after the participant's consent. In the statistical analysis, the chi-square test, t test, negative binomial and logistic regression were used. **Results:** The overall average age of the participants was 43.1 (± 12.9) years, and 66.5% were male. The average time of HIV infection was around 10 years, and only eight people were not using ART at the time of inclusion. Approximately half of those included tested positive for SARS-CoV-2 (n=102), six of whom were hospitalized and two died. Among the group that tested negative for SARS-CoV-2 (n=119), 12 were hospitalized and none died. Mild cases of Covid-19 had a higher frequency of myalgia and taste disorders than the non-Covid group, and the symptoms for severe cases did not differ between the groups. A high

frequency of smokers was observed among study participants and, in the analysis of biochemical tests before and after the occurrence of the acute Covid-19, only a significant increase in CPK levels was observed. Furthermore, it was identified that advanced age is associated with a greater risk of death related to Covid-19, and the absence of antiretroviral therapy, lower CD4+ T lymphocyte counts and a lower CD4+ T lymphocyte nadir were associated with moderate/severe cases of the disease. . Seventeen participants in the covid-19 group (34%) reported post-covid conditions, with female sex being the only risk factor found for the occurrence of this condition. The most common complaints related to post-covid conditions were exacerbated tiredness, impaired memory, recurrent cough and symptoms of anxiety and depression, with 15.8% of participants increasing the degree of dependence on others to carry out daily activities, and the score quality of life worsened by 25%. **Conclusion:** Despite a similar incidence in the number of infections, as well as the number of hospitalizations, Covid-19, when compared to other viral infections, showed greater lethality in PLWH. Being on ART and having high TCD4+ counts and nadir were factors associated with a better prognosis. Post-Covid conditions occurred in 1/3 of PLWH, and resulted in a substantial worsening in quality of life. The only associated risk factor was being female. Recommendations for interventions that promote improvements in the physical and mental health of this population are urgently needed.

Keywords: HIV, SARS-CoV-2, Covid-19, SARS, Post-Covid Conditions, Quality of life.

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/aids (Unaids) propõe que a aids pode ser eliminada como problema de saúde pública até 2030, desde que se alcancem as metas 95/95/95 que consistem em: diagnosticar 95% das pessoas que vivem com HIV/aids (PVH), 95% tenham acesso ao tratamento com antirretrovirais, e 95% dos tratados atinjam a supressão viral completa. Segundo o último relatório publicado, de 2022, a frequência global das metas atingiu 86/76/71¹. Já no Brasil, a tríade revelada em 2023, segundo MS, foi de 90/81/95³.

O HIV é um retrovírus que infecta células que apresentam, em sua superfície, a molécula CD4 e receptores de quimiocinas específicos, como o CCR5+ ou CXCR4, o que leva à deterioração progressiva do sistema imune, conduzindo a grave imunodepressão, o que torna o indivíduo mais suscetível às doenças oportunistas ou certos tipos de neoplasias. Assim, em sua história natural, a infecção pelo HIV inclui as fases aguda (semanas a poucos meses), crônica ou assintomática (cerca de 10-15 anos) e a aids propriamente dita. A virologia molecular identificou três genes estruturais e seis reguladores que, juntos, codificam pelo menos 15 proteínas virais, o que permitiu compreender o ciclo de replicação viral e desenvolver medicamentos para agir nas determinadas fases do ciclo. O ciclo, de forma resumida, é composto por cinco etapas principais, sendo 1) ligação, fusão e entrada de vírions pela membrana da célula hospedeira; 2) liberação do RNA de fita simples no citoplasma e sua transcrição para DNA com o auxílio da enzima viral transcriptase reversa; 3) translocação do DNA viral para o núcleo celular e sua integração ao DNA do hospedeiro com o auxílio da enzima viral integrase; 4) transcrição de RNAs mensageiros que codificam proteínas virais e posterior tradução em proteínas, com clivagem pós-tradução pela enzima protease do HIV; e, por fim, 5) brotamento e maturação viral⁴. Um esquema do ciclo replicativo do HIV está apresentado na Figura 2.

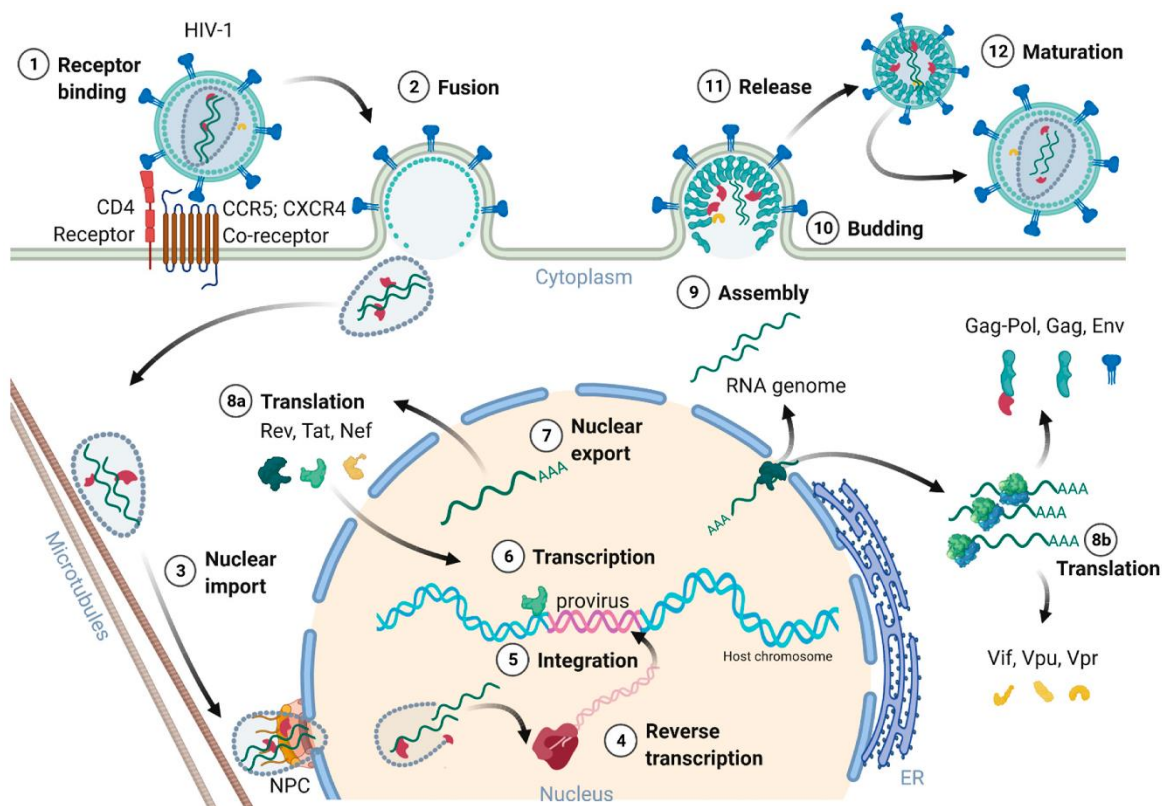


Figura 02 – Etapas do ciclo replicativo do HIV.

Fonte: van Heuvel et al., 2022. <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/2/138>.

As classes de terapia antirretroviral (TARV) têm como alvo, justamente atuar em algumas destas etapas do ciclo replicativo do HIV, e recomenda-se o uso de uma combinação delas no tratamento do paciente. Entre essas classes, estão os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), os não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de integrase (INI), antagonista do correceptor CCR5, inibidor de fusão, entre outros, sendo que o início imediato do tratamento está recomendado para todas as pessoas que possuem o diagnóstico da infecção^{4,5}. O esquema inicial para tratamento da infecção pelo HIV deve incluir três medicamentos antirretrovirais, sendo dois ITRNs e um terceiro de outra classe: um INI, um IP potencializado com ritonavir, ou um ITRNN. O esquema deve ser administrado em dose única diária. Atualmente, pessoas que mantêm controle virológico, que apresentam múltiplas comorbidades ou que podem evoluir com alteração da função renal, osteopenia/osteoporose, além daqueles que apresentam intolerância ou evento adverso

relacionado a outros ARV, podem se beneficiar da “terapia dupla”⁵.

A TARV possibilita que as PVH atinjam supressão viral adequada e melhora da função imunológica, com aumento na contagem de T CD4⁺ e estabilização do quadro clínico, diminuindo drasticamente a mortalidade desta população, melhorando a qualidade de vida e prevenindo a transmissão viral. Portanto, os benefícios globais do seu uso superam amplamente os riscos associados aos efeitos adversos de algumas drogas. Inclusive, os novos esquemas de TARV estão associados a menos eventos adversos graves e maior tolerância que os esquemas utilizados no passado, sendo consideradas drogas mais potentes e seguras. Entre os eventos adversos mais comuns estão a toxicidade óssea ou renal, dislipidemia, resistência à insulina e síndrome metabólica⁵.

A síndrome metabólica (SMet) é o conjunto de fatores de risco que se manifestam em um indivíduo e aumentam as chances de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC), diabetes, e outras doenças. Ela tem como base a hiperglicemia, hipertrigliceridemia, redução dos níveis de colesterol HDL, resistência à insulina, obesidade, entre outros. Já a lipodistrofia é caracterizada pela alteração seletiva e distribuição anormal de tecidos adiposo no corpo, refletindo em um impacto na qualidade de vida desses indivíduos, sendo necessárias mudanças do estilo de vida, tratamentos farmacológicos para alterações metabólicas, tratamentos cirúrgicos em alguns casos e mudança dos esquemas de TARV⁶. Em relação à disfunção renal e hepática, vale ressaltar que o HIV, por si só, já leva ao comprometimento destes órgãos, portanto, existe também o efeito da TARV que pode causar lesão renal aguda, doença renal crônica, nefrotoxicidade e nefropatia associada ao HIV, bem como toxicidade hepática de origem medicamentosa – que pode ser intensificada pelas hepatites virais crônicas, abuso de álcool, doença gordurosa não alcoólica do fígado, esteatose e hepatite, culminando algumas vezes em cirrose hepática⁵. Ademais, estudo conduzido em Botucatu/SP⁷ no mesmo Serviço em que foi realizada a presente dissertação,

apontou maior risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes, o que esteve correlacionado com o uso de TARV, tempo de terapia, tempo desde o diagnóstico, uso de ITRN e também à presença doenças metabólicas descompensada e a ativação imune crônica, como demonstrado na Figura 03. Os mesmos autores evidenciaram que 64% dos participantes tinham dislipidemias, 12.1% apresentaram risco moderado ou alto de doenças cardíacas pelo escore de Framingham, 20% tinham alterações renais leves e 53% osteopenia e/ou osteoporose⁷.

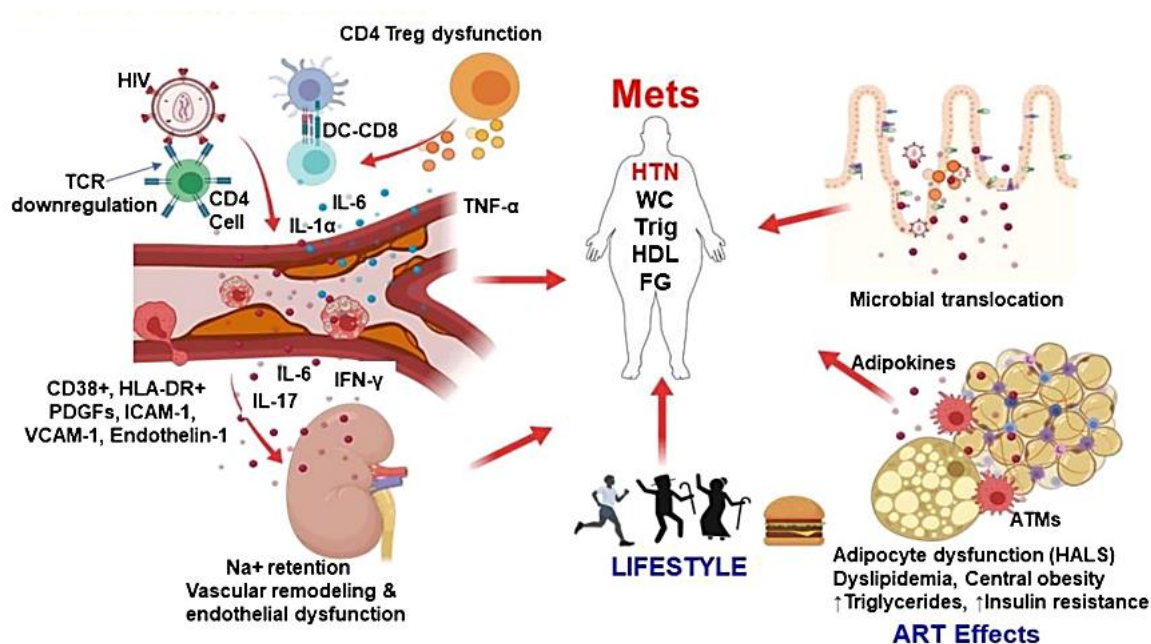


Figura 03 – Ativação imune crônica relacionada ao HIV, efeito da terapia antirretroviral e estilo de vida contribuem para síndrome metabólica e hipertensão.

Legenda: Mets: *metabolic syndrome*; DC- *dendritic cells*; TLR- *toll like receptor*; TCR- *T cell receptor*; HLA-DR+/- *human leukocyte antigen D-related*; ATMs- *adipose tissue macrophages*; HTN- *hypertension*; WC- *waist circumference*; FG- *fasting blood glucose*; HALS- *associated lipodystrophy syndrome*.

Fonte: Masenga et al., 2020. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01089-3>.

Neste sentido, analisando as causas atuais dos óbitos das PVH, diferentemente da era pré-TARV, as infecções oportunistas são responsáveis apenas por uma pequena parcela delas. Destacam-se atualmente doenças típicas do envelhecimento como as citadas anteriormente, incluindo alterações do sistema nervoso central e neoplasias não relacionadas à aids. Estas comorbidades também são mais frequentes em indivíduos infectados por HIV do que em não

infectados, e acometem mais cedo esta população, caracterizando o fenômeno conhecido como “envelhecimento precoce”⁸. Um exemplo disso é que uma PVH de 40 anos pode apresentar número semelhante de comorbidades de um indivíduo não infectado com cerca de 60 anos de idade⁹. Outro fator relacionado ao envelhecimento precoce desta população, e que também é um reflexo da ativação imune sistêmica e inflamação crônica, é a ocorrência da imunossenescência de forma mais acelerada, que foi demonstrada por diversos estudos. Em uma revisão realizada por Rodés et al. em 2022¹⁰, que aponta diferentes mecanismos envolvidos neste processo incluindo o precoce encurtamento dos telômeros, deficiências de mecanismos de reparo de DNA, índices elevados de marcadores de exaustão clonal, além de outros aspectos imunológicos, metabólicos e epigenéticos descompensados.

1.2. Aspectos Gerais de Infecções Virais Respiratórias, Incluindo a covid-19

As infecções respiratórias virais correspondem à categoria mais comum de doenças infecciosas e uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e podem originar tanto surtos epidêmicos sazonais repetitivos, quanto pandemias catastróficas^{11,12}. Deste modo, o século XXI testemunhou vários surtos e pandemias em larga escala, como a SARS em 2003, a gripe H1N1 (Vírus da Influenza A) em 2009, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 e a covid-19 em 2019, cada uma das quais resultou em grave excesso de mortalidade ou morbidade humana, bem como em perturbações econômicas significativas. Os riscos à saúde pública, tanto da ocorrência quanto da transmissão destas infecções, estão a cada dia maiores e mais dinâmicos devido ao aumento da população e da urbanização, a rápida expansão das viagens globais, aos conflitos civis e a migração, as mudanças climáticas e outras degradações ambientais induzidas pelos seres humanos^{11,13}. Além disso, a interação entre os fatores biológicos, socioeconômicos e ecológicos, juntamente com a evolução das interfaces homem-animal-ambiente, representam desafios adicionais no surgimento destas doenças e patogenicidade destas doenças¹¹.

Os vírus sinciciais respiratórios (VSR), parainfluenza (PIV), metapneumovírus humano (HMPV), coronavírus humano (HCoV), rinovírus (RV), adenovírus (ADV), bocavírus humano (HBoV) e enterovírus (EV) são os patógenos virais mais frequentemente associados a infecções respiratórias que circulam na população quase todos os anos¹⁴.

As síndromes clínicas causadas por estes vírus se sobrepõem significativamente. Os sinais e sintomas mais frequentemente observados são febre, tosse, dor de garganta, calafrios, mal-estar, dor de cabeça, mialgia, artralgia, prostração, dor no peito, diarreia, vômito, fadiga, rouquidão, hiperemia conjuntival e, em casos mais graves, dispneia¹⁵. As infecções agudas geralmente começam no trato respiratório superior, sendo a porta de entrada os olhos, o nariz ou a boca. Em menos de cinco dias, a infecção pode se propagar para as vias aéreas inferiores e para os pulmões. Assim, para lidar com o desafio de sua prevenção e tratamento, é importante o reconhecimento das síndromes clínicas e o comportamento de agentes virais específicos¹⁶. A Figura 4 mostra um diagrama do trato respiratório, dividido por síndromes respiratórias e com alguns exemplos dos agentes virais mais comumente associados. Já a Figura 5 representa a taxa de mortalidade por infecções respiratórias do trato inferior, a cada 100.000 pessoas de todas as idades, do ano de 2016.

É importante salientar que todas as faixas etárias podem ser afetadas, mas há grupos que correm mais risco de doença grave ou complicações, como: mulheres grávidas, crianças menores de cinco anos, idosos, indivíduos com comorbidades crônicas não-infecciosas (como doenças cardíacas, pulmonares, renais, metabólicas, de neurodesenvolvimento, hepáticas ou hematológicas) e indivíduos em condições imunossupressoras (como HIV/aids e aqueles que recebem quimioterapia ou esteroides)¹⁷.

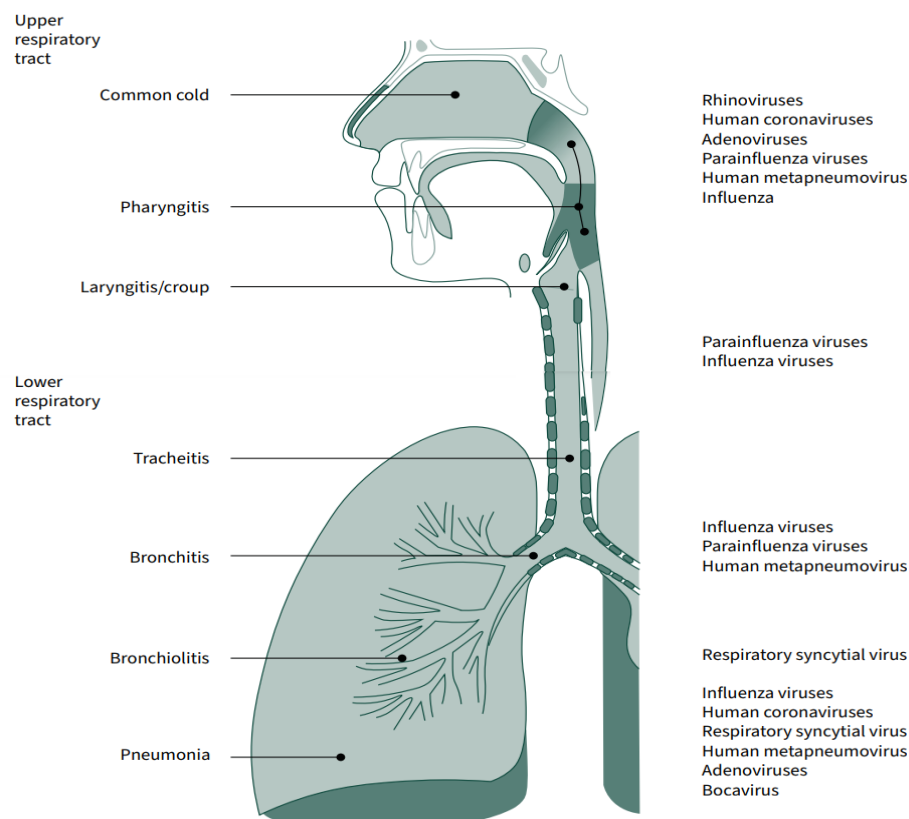


Figura 04 – Infecções virais mais comuns que acometem o trato respiratório.

Fonte: Nunes-Silva et al., 2022. <https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/18/1/210151.full.pdf>.

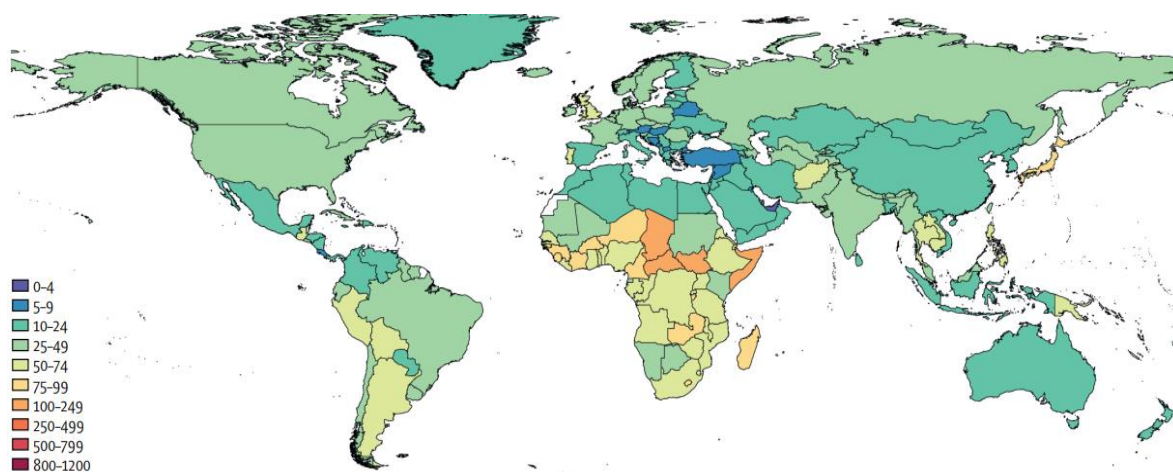


Figura 05 – Taxas de mortalidade por infecções respiratórias do trato inferior a cada 100.000 pessoas, de todas as idades, no ano de 2016.

Fonte: GBD 2016 LRI Collaborators, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243584/>.

Vale salientar que as medidas de controle implementadas pela pandemia da covid-19 mudaram a prevalência de outros vírus respiratórios, muitas vezes relegando-os a um plano secundário¹⁶. Todavia, embora os vírus respiratórios não relacionados à covid-19 causem

principalmente doença leve a moderada, eles também podem ser responsáveis por doença grave com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) para cuidados de suporte, e também impactam no índice de mortalidade nos mais diversos países^{16,18}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) monitora doenças com capacidade de se alastrar rapidamente de um país para outro, incluindo infecções que podem resultar na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) relacionadas ao trato respiratório, com potencial de rápida disseminação, agravamentos e mortes pelo mundo¹⁹. A SRAG apresenta relevância epidemiológica que deve ser notificada e investigada. O monitoramento epidemiológico no Brasil ocorre por meio da vigilância epidemiológica com preenchimento das fichas de notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)²⁰ onde todos os casos são notificados e investigados. As unidades monitoram casos hospitalizados e mortes relacionadas para identificar os vírus respiratórios circulantes²¹. Assim, todos os casos suspeitos são hospitalizados, notificados e investigados. A vigilância da influenza no Brasil também é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG), além de SRAG.

Em março de 2024, dados do InfoGripe/Fiocruz²² apontaram que a incidência de SRAG por covid-19 mantém o cenário de maior impacto nas crianças até 2 anos e na população a partir de 65 anos de idade, no entanto, o aumento da circulação do VSR também tem gerado aumento expressivo da incidência desta síndrome nas crianças pequenas, seguido de atenção especial ao rinovírus. Já o vírus Influenza tem aumentado a incidência de SRAG em crianças, pré-adolescentes e idosos. Ademais, a mortalidade tem se mantido significativamente mais elevada nos idosos, com amplo predomínio de covid-19. A situação nacional, só no ano de 2024, registrou 1.889 óbitos por SRAG, sendo que, dentre os positivos do ano, 86,3% tiveram como causa a infecção por SARS-CoV-2, 8,4% por Influenza A, 2,4% por VSR e 0,2% por Influenza B. Ainda em março de 2024, a prevalência entre os casos positivos de covid-19 foi a maior (71,8%) entre os casos de SRAG, seguida de 17,8% de Influenza A, e 7,4% de VSR²². As

médias de incidência e mortalidade por síndrome respiratória aguda grave notificadas no Brasil estão demonstradas na Figura 06.

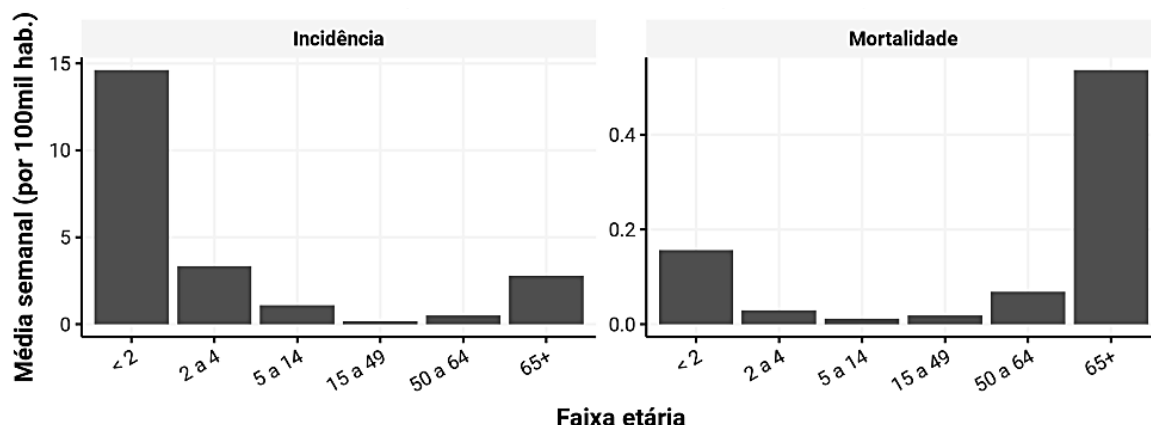


Figura 06 – Média das incidência e mortalidade de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) nos meses de fevereiro e março de 2024 no Brasil, por faixa etária.

Fonte: Boletim Infogripe Fiocruz, 2024. <https://portal.fiocruz.br/documento/2024/04/boletim-infogripe-semana-13-2024>.

Especificamente em relação ao SARS-CoV-2, trata-se de um retrovírus que infecta primeiramente as células das vias respiratórias. Em sua estrutura, o coronavírus humano apresenta as proteínas de seu envelope glicoproteínas spike (S), proteínas de membrana (M), as proteínas hemaglutinina-esterase (HE) e, proteína do Nucleocapsídeo (N), a proteína N e o RNA. A proteína S ou Spike se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um receptor transmembrana que é amplamente expresso no pulmão, coração, rim e tecido gastrointestinal do hospedeiro. Seu ciclo replicativo pode ser resumido em seis etapas, sendo 1) fusão da proteína Spike com a ACE2 e entrada do vírion com o auxílio da enzima protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2); 2) liberação do material genético viral; 3) tradução de parte do RNA em proteínas; 4) algumas dessas proteínas formam um complexo de replicação para produzir mais RNA; 5) essas proteínas e o RNA são “reunidos” em um novo vírion no Complexo de Golgi; e 6) liberação da partícula viral²³ (Figura 07).

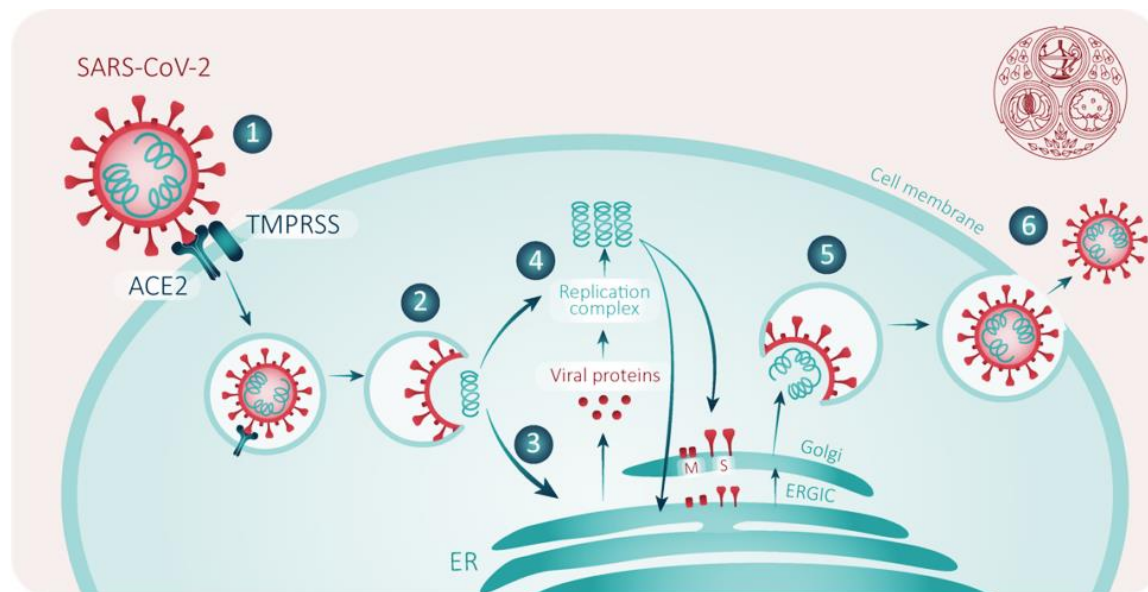


Figura 07 – Ciclo replicativo do SARS-CoV-2. Etapas: 1- entrada; 2, 3 e 4- tradução do RNA em proteínas; 5- montagem; e 6- liberação de novo vírus infectante.

Legenda: ER- endoplasmatic reticulum; ERGIC- endoplasmic-reticulum–Golgi intermediate compartment.

Fonte: Ward, 2020. <https://www.fpm.org.uk/blog/covid-19-sars-cov-2-pandemic/>.

A fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 apresenta uma grande semelhança com a infecção por SARS-CoV, com reações inflamatórias invasivas altamente associadas às consequências dos danos às vias aéreas. Existe uma variabilidade de quadros clínicos, de casos assintomáticos à graves, com progressão e agravamento acelerado, gerando uma problemática sobre seu potencial de transmissão e sua letalidade. Os sintomas apresentados pelas pessoas que se infectam pelo SARS-CoV-2 são muito variados, entretanto, os principais são febre, cansaço, tosse seca, acometimento do sistema respiratório, congestão nasal e coriza, semelhantes a um quadro gripal²³.

Devido ao progressivo e expressivo aumento de casos, a OMS em conjunto com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) difundiram um alerta de saúde com diretriz para a prevenção da covid-19 em pacientes que apresentavam risco aumentado de casos mais graves da doença²⁴. Entre eles estavam os que apresentavam idade avançada, multimorbidades, doenças metabólicas de base, risco respiratório, doença cardiovascular, diabetes e imunossupressão²⁵.

No caso de pessoas com diabetes, o risco para admissão em UTI é de 14,2%, pois elas possuem nível elevado de receptores de ECA-2, e com o sistema imunológico desregulado, ocorre aumento desses receptores, podendo levar a maior taxa de inflamação pulmonar, níveis mais baixos de insulina e também os níveis elevados de IL-6²⁶. No caso de pessoas que vivem com asma, já existe uma maior propensão ao desenvolvimento de infecções virais que, se não tratadas, também podem evoluir com gravidade. Essa população tem resposta imune antiviral inata tardia e produção prejudicada de interferon, o que as torna mais suscetíveis a complicações graves. Em conjunto com as outras doenças pulmonares crônicas, a asma foi associada ao desenvolvimento de hipoxemia com necessidade de suporte ventilatório em 15-20% dos pacientes²⁷. Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) a expressão aumentada dos receptores de ECA-2 contribuiu para a gravidade da doença, sendo que cerca de 50% destes pacientes são admitidos em UTI e possuem alta mortalidade - uma vez que há aumento na produção de muco e bloqueio das vias aéreas²⁸.

Lesões e bioquímica hepáticas anormais também foram relatadas em infecções por SARS, MERS e covid-19, o que sugere relação entre a secreção desregulada de enzimas hepáticas na infecção por SARS-CoV-2. Secreção anormal de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e desidrogenase láctica (LDH) foi observada em 43,4% dos pacientes com covid-19, e os níveis de bilirrubina estavam alterados em 6%. Essa lesão hepática ocorre sem insuficiência hepática na maioria dos casos, e pode ser mais comprometida nos indivíduos que apresentam covid-19 grave. O rim também é um alvo potencial do vírus, pois foi identificado SARS-CoV-2 na urina de pacientes infectados, e a lesão renal aguda foi identificada em 3 a 9% dos acometidos pelo vírus. Podem ser observados níveis elevados de hematúria (26,7%), albuminúria (34%) e proteinúria (63%) nesses indivíduos²⁸.

Pessoas com hipertensão arterial (HAS) e problemas cardiovasculares têm alta taxa de letalidade associada à covid-19, o que ocorre, por exemplo, devido aos inibidores da ECA-2 e

os bloqueadores do receptor da angiotensina serem frequentemente usados no tratamento da HAS, sendo que o uso em quantidade elevada aumenta a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Além disso, os pacientes com doenças cardiovasculares têm maior risco de desenvolver síndrome coronariana aguda em infecções agudas, o que pode lavar a lesão do miocárdio ou infarto²⁸. Outro fator que explica essa gravidade é a taxa aumentada de citocinas inflamatórias na covid-19, que medeiam aterosclerose, ativação pró-coagulante e instabilidade hemodinâmica levando a isquemia e trombose²⁹⁻³⁰.

No mundo, foram reportados 775.251.779 casos acumulados de covid-19, segundo OMS em 31 de março de 2024, culminando em 7.043.600 óbitos³¹. O Brasil ocupa o nono lugar em número de casos globais, e o terceiro em número de óbitos³¹. As Figuras 08 e 09 mostram os casos acumulados por milhões de habitantes, e as Figuras 10 e 11 mostram os óbitos acumulados por milhões de habitantes.

Segundo Painel Coronavírus Brasil³², os casos e os óbitos acumulados até 11 de abril de 2024 no país foram contabilizados em 38.757.972 e 711.502, respectivamente, com taxa de mortalidade de 1,8%, sendo a região Sudeste predominante tanto no número de casos (15.472.012) quanto de mortes (342.769).

Cumulative confirmed COVID-19 cases per million people

Our World
in Data

Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

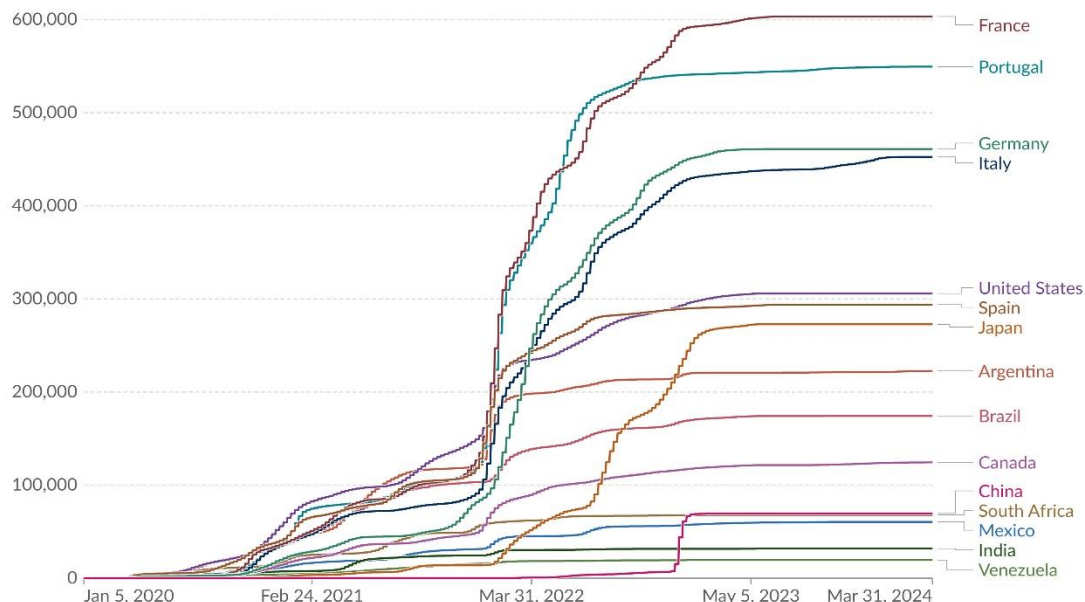


Figura 08 – Casos acumulados de covid-19 no mundo, segundo OMS.

Fonte: Dashboard, 2024. <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.

Cumulative confirmed COVID-19 cases per million people, Mar 31, 2024

Our World
in Data

Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

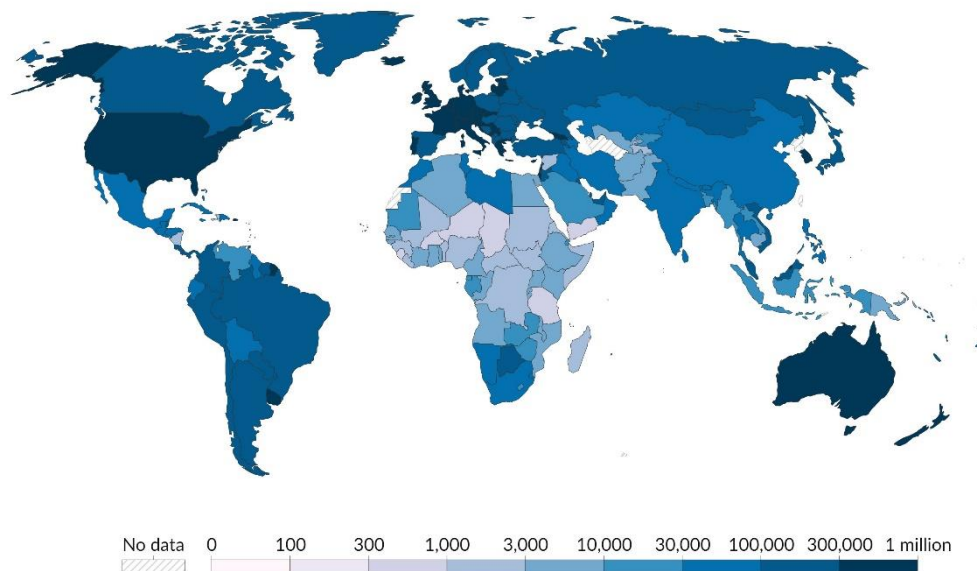


Figura 09 – Casos acumulados de covid-19 no mundo, segundo OMS. Destaque para o Brasil, que computa 174.257,35 casos.

Fonte: Covid-19 Dashboard, 2024. <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.

Cumulative confirmed COVID-19 deaths per million people

Our World
in Data

Due to varying protocols and challenges in the attribution of the cause of death, the number of confirmed deaths may not accurately represent the true number of deaths caused by COVID-19.

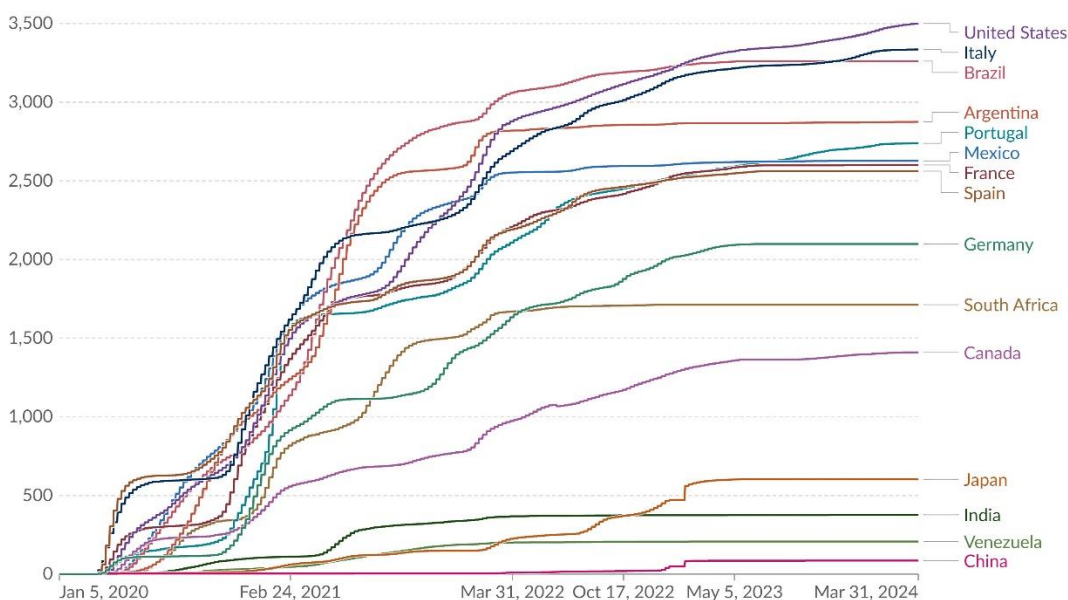


Figura 10 – Óbitos acumulados por covid-19 no mundo, segundo OMS.

Fonte: Covid-19Dashboard, 2024. <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.

Cumulative confirmed COVID-19 deaths per million people, Mar 31, 2024

Our World
in Data

Due to varying protocols and challenges in the attribution of the cause of death, the number of confirmed deaths may not accurately represent the true number of deaths caused by COVID-19.

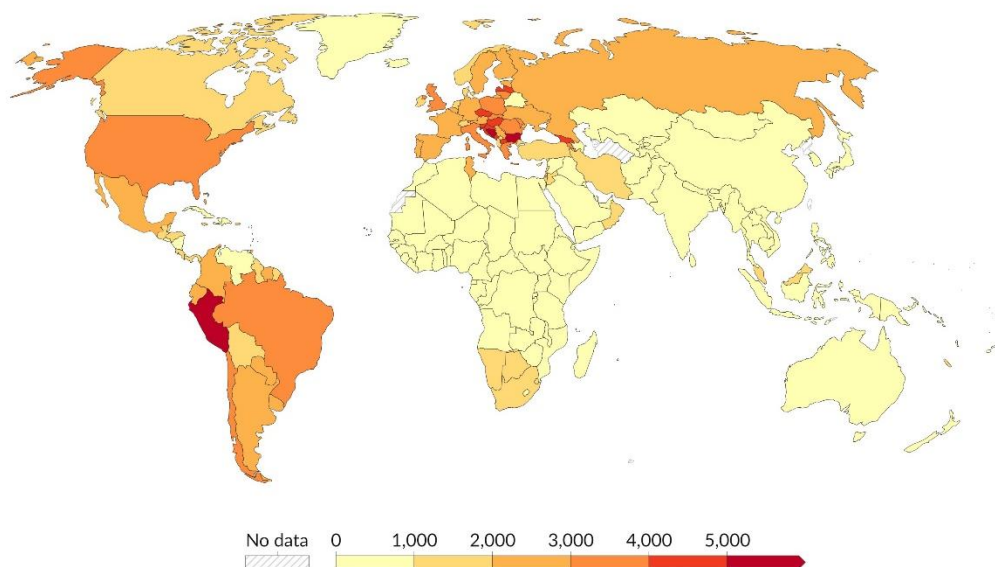


Figura 11 – Óbitos acumulados por covid-19 no mundo, segundo OMS. Destaque para o Brasil, que computa 3.260,9 casos.

Fonte: Covid-19Dashboard, 2024. <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.

1.3. Coinfecções HIV, SARS-CoV-2 e Outros Vírus Respiratórios

Uma cepa de HCoV OC43 já havia sido isolada de pacientes que eram infectados pelo HIV em 2003, e os COVs têm, portanto, um histórico de infecção nestes pacientes já há muito tempo³³.

Estima-se que a prevalência de covid-19 entre as PVH seja de 0,8 a 9,7%, e esta grande variação se relaciona à algumas limitações desses estudos, como tamanho amostral e também o nível de desenvolvimento do país em que o estudo foi realizado. É importante salientar também o diagnóstico diferencial entre as infecções oportunistas e as complicações da covid-19³⁴. Ainda assim, os estudos que abordam a prevalência e prognóstico de PVH coinfectadas com SARS-CoV-2 apresentam achados e conclusões bastante conflitantes.

Algumas evidências apontam, ainda, que a imunossupressão de PVH é um fator de risco para a infecção por SARS-CoV-2 e, quando somados à baixa contagem de T CD4+ e à não utilização da TARV, apresentam maior probabilidade de desenvolver covid-19 grave^{35,36,37,38,39}. A mortalidade também foi maior em PVH, quando comparadas às pessoas sem a infecção, segundo alguns autores³⁵, sendo que as infecções bacterianas e relacionadas com a aids foram as principais causas de mortalidade decorrente de infecções pulmonares⁴⁰. Uma meta-análise publicada em 2021 indicou que a infecção por HIV foi associada ao maior risco de infecção pelo SARS-CoV-2, hospitalização e inclusive, à própria progressão do HIV⁴¹.

Em contrapartida, outros estudos não observaram relação entre o diagnóstico de HIV com a prevalência ou gravidade de covid-19^{42,43,44}. Uma revisão de literatura recente concluiu que as PVH apresentaram taxas, sintomatologia e gravidade da doença semelhantes às pessoas não infectadas pelo HIV, e prevalência reduzida da coinfecção, fato explicado pela saúde imunológica comparável à de pessoas imunocompetentes, demonstrando o papel essencial da TARV na redução da intensidade / gravidade e da mortalidade por covid-19 nesta população⁴⁴.

No início da pandemia, também se especulava que os medicamentos antirretrovirais

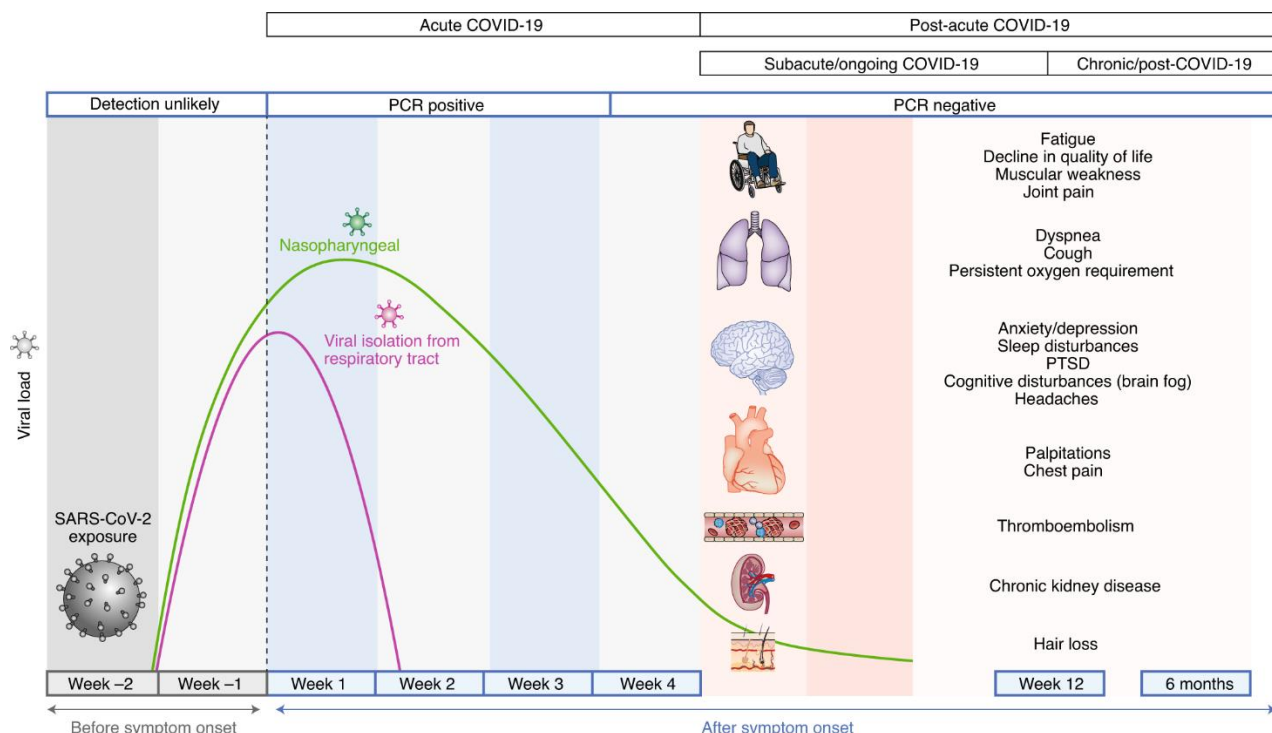
provavelmente tinham atividade potente contra o SARS-CoV-2, o que poderia ser uma razão pela qual menos casos de infecção eram relatados em pacientes com HIV⁴⁵. Os inibidores de protease do HIV foram testados na esperança de que as semelhanças entre a protease do coronavírus e a protease do HIV pudessem ser alavancadas, o que infelizmente, não ocorreu⁴⁶.

Em estudo de mundo real publicado em 2024, a coorte de PVH, além de não demonstrar maior risco infecção por covid-19, também não demonstrou menor eficácia da vacina contra a doença, embora os autores tenham apontado que as PVH tinham maior risco de infecção disruptiva se não recebessem uma dose de reforço. Conforme esta descoberta, constatou-se que essas doses de reforço podem ser ainda mais importantes para que as PVH evitem doença crítica, embora sejam necessárias mais pesquisas para validar essa possível associação⁴⁷.

1.4. Condições Pós-Covid e Desafios Implicados na Qualidade de Vida

A maioria das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, apresentam melhora após a fase aguda da doença. Contudo, alguns indivíduos, mesmo aqueles assintomáticos, podem sofrer efeitos de longo prazo resultantes dessa infecção, denominados “condições pós-covid” segundo MS, que optou por este termo para padronizar documentos técnicos (outros termos encontrados na literatura são “covid longa”, “covid-19 pós-aguda”, “síndrome pós-covid”, “efeitos em longo prazo da covid” e “síndrome covid pós-aguda”). As condições pós-covid são definidas amplamente como sinais, sintomas e/ou condições que continuam ou se desenvolvem quatro semanas ou mais após a infecção inicial pelo SARS-CoV-2, e não podem ser justificadas por um diagnóstico alternativo. Essas condições podem melhorar, agravar ou serem recidivantes ao longo do tempo, com a possibilidade de evolução para eventos graves e potencialmente fatais, até mesmo meses ou anos após a infecção. Muitas vezes é difícil distinguir os sintomas causados pelas condições pós-covid daqueles que ocorrem por outros motivos e ainda não existem testes diagnósticos específicos para identificar tais condições, sendo que a variedade de sinais e sintomas associados é extensa^{48,49}.

A seguir está ilustrada a linha cronológica das condições pós-covid, com os sintomas mais frequentes (Figura 12).



Carfi et al.⁴⁶ foram os primeiros a relatar as condições pós-covid, descobrindo que 87,4% dos pacientes hospitalizados tinham pelo menos um sintoma persistente em uma média de 60,3 dias após o início dos sintomas⁵⁰. De forma semelhante, uma meta-análise publicada em 2021 estimou que 80% das pessoas infectadas com SARS-CoV-2 desenvolveram pelo menos um sintoma de longo prazo⁵¹. Outra meta-análise, de 2022, realizada a partir de 50 estudos e envolvendo 1.680.003 pessoas no mundo todo, estimou prevalência global de 43% de pessoas com condições pós-covid, sendo que esta condição foi mais observada em mulheres, nas pessoas que haviam sido hospitalizadas, e também naquelas que pertenciam especialmente ao continente Asiático, seguido do Europeu⁵². Nos Estados Unidos, a incidência foi menor⁵²,

fato observado também em outro estudo, que apontou que 65% dos pacientes voltam ao seu nível habitual de saúde entre 14 a 21 dias após o teste positivo para covid-19, e apenas cerca de 10% dos pacientes com covid-19 apresentam condições pós-covid / crônica⁴⁸. Em uma meta-análise mais recente, de 2024 e que incluiu 211 estudos e 13.368.074 pessoas, condições pós-covid também foram mais prevalentes em mulheres, em pessoas que apresentaram quadro grave da doença, em indivíduos que permaneceram mais tempo internados, naqueles com a idade mais avançada, nos que tinham múltiplas comorbidades e em pertencentes ao continente Europeu⁵³. Assim, o tempo decorrido desde a infecção, a gravidade da fase aguda, a região geográfica e algumas características sociodemográficas, como idade e sexo, estão entre os fatores que provavelmente influenciam as estimativas de prevalência de condições pós-covid-19⁵².

Nas duas meta-análises supracitadas, a fadiga foi o sintoma mais comum^{52,53}, seguido de problemas de memória no estudo de Chen et al.⁵², e dispneia, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão no estudo de Luo et al.⁵³. No Brasil, segundo Manual para Avaliação e Manejo de Condições Pós-Covid na Atenção Primária à Saúde elaborado pelo MS⁵⁴, as duas queixas mais comuns são fadiga, que compromete entre 15 a 87% dos infectados e pode persistir mais de três meses, e a dispneia, relatada por 10 a 70% das pessoas com duração também superior a três meses. Contudo, na prática, existem muitas queixas que continuam gerando discussões sobre esta temática.

Ademais, tal comprometimento é relativamente frequente porque a imunopatogênese da covid-19 pode deixar sequelas já na fase aguda, ou refletir em comprometimentos mais tardios. Por exemplo, a inflamação que ocorre na covid-19 aumenta substancialmente os níveis do fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina (IL)-1 e IL-6, levando ao estresse das células ciliares e comprometimento vascular, o que implica na perda auditiva neurossensorial irreversível e súbita e fibrose pulmonar, respectivamente, geralmente acometendo pacientes

com covid-19 grave⁵⁵. A fadiga também pode estar relacionada à disfunção pulmonar e à inflamação exacerbada inicial. Nesse sentido, sabe-se que níveis elevados de troponina I na doença aguda sugerem que o paciente apresentará fadiga após a alta hospitalar. Linfopenia até 12 meses após a infecção aguda também foi relatada,⁵⁶. Indivíduos com fase aguda hiperinflamatória apresentando elevados níveis de proteína C reativa (PCR) e IL-6 podem desenvolver alterações do sistema nervoso central como estado mental alterado, distúrbios neurodegenerativos, entre outras⁵⁷. Além disso, a inflamação associada a covid-19 pode levar a diminuição enérgica do ácido gama-aminobutírico (GABA), o que se traduz na base da fadiga neuro motora e cognitiva, explicando sintomas de apatia e déficit⁵⁸. Outro estudo aponta que a IL-4 continua elevada após a infecção por SARS-CoV-2, e este fato pode ser o responsável por alterações nas funções cerebrais, como problemas de memória e, inclusive, neuroinflamação⁵⁶. A tempestade de citocinas ainda ativa o sistema simpático e as catecolaminas, desencadeando a produção de IL-6, aumentando consequentemente a lesão por inflamação⁵⁹. O sistema nervoso autônomo, devido ao insulto inflamatório mediado pelas interleucinas, pode desenvolver intolerância ortostática e também depressão, onde o tratamento empregado foi de administração de medicação específica para diminuir a atividade das interleucinas e resultou na melhora da depressão sem tratamentos com antidepressivos⁶⁰. Além disso, as reações mediadas pela tempestade de citocinas podem destruir as células beta-pancreáticas, evidenciadas pelo descontrole da glicemia em pacientes com covid-19, aumentando inclusive a chance de desenvolvimento de diabetes mellitus⁶¹.

No estudo de Opsteen et al.⁶² foi levantado a hipótese de que a ativação e a inflamação vistas na infecção crônica pelo HIV podem levar a maior desregulação imunológica e, subsequentemente, a uma piora da carga viral inicial de SARS-CoV-2 e maiores taxas de comprometimento em diversos órgãos e tecidos, culminando na maior chance de desenvolvimento de sequelas pós-covid, que também parecem se associar a alta expressão de

marcadores de exaustão apresentada por esta população. Segundo revisão de Peluso & Antar em 2023⁶³, há vários motivos pelos quais as PVHs podem ser vulneráveis ao desenvolvimento das condições pós-covid, incluindo fatores sociodemográficos, comorbidades médicas e desregulação dos sistemas imunológicos e/ou fisiológicos que podem ser exacerbados pela infecção aguda e pós-aguda pelo SARS-CoV-2 (Figura 13). A severidade da Covid-19 aguda, e a polifarmácia, também foram outros fatores de risco nesta população em estudo de Mazzitelli et al. (2022)⁶⁴. Barth et al. (2024)⁶⁵ encontrou uma alta prevalência destas condições em PVH, de 46% em moradores de Washington, nos Estados Unidos, reafirmando os achados de Yendewa et al. (2024)⁶⁶ que demonstraram que a infecção por HIV é um fator de risco para o desenvolvimento de condições pós-covid.

Outro ponto que merece discussão é a potencializada ação inflamatória, oriunda tanto da própria infecção pelo HIV quanto das condições pós-covid, que se caracterizam por um aumento persistente das citocinas, juntamente com um aumento dos autoanticorpos e podem, portanto, predispor indivíduos infectados pelo HIV a desenvolver a síndrome. Além disso, a hipóxia crônica, relatada tanto em pacientes com condições pós-covid quanto em PVH, leva à ativação do NF- κ B, que intensificará estas respostas inflamatórias, contribuindo com maior estresse oxidativo e posterior disfunção endotelial, comprometendo vários sistemas Chikopela et al.(2024)⁶⁷. A Figura 14 mostra alguns dos mecanismos compartilhados na patogenia das duas infecções. Outro ponto que merece destaque é a alta prevalência de transtornos mentais entre pessoas que sofrem com condições pós-covid, derivada de danos ao sistema nervoso central, resposta neuroinflamatória e isquemia cerebral, e destaca a necessidade de intervenções comunitárias para promover a saúde mental especialmente em pessoas que estiveram no estágio aids, e que portanto, também podem apresentar alterações neurocognitivas importantes e que são somadas às sequelas pós covid-19^{68,69}.

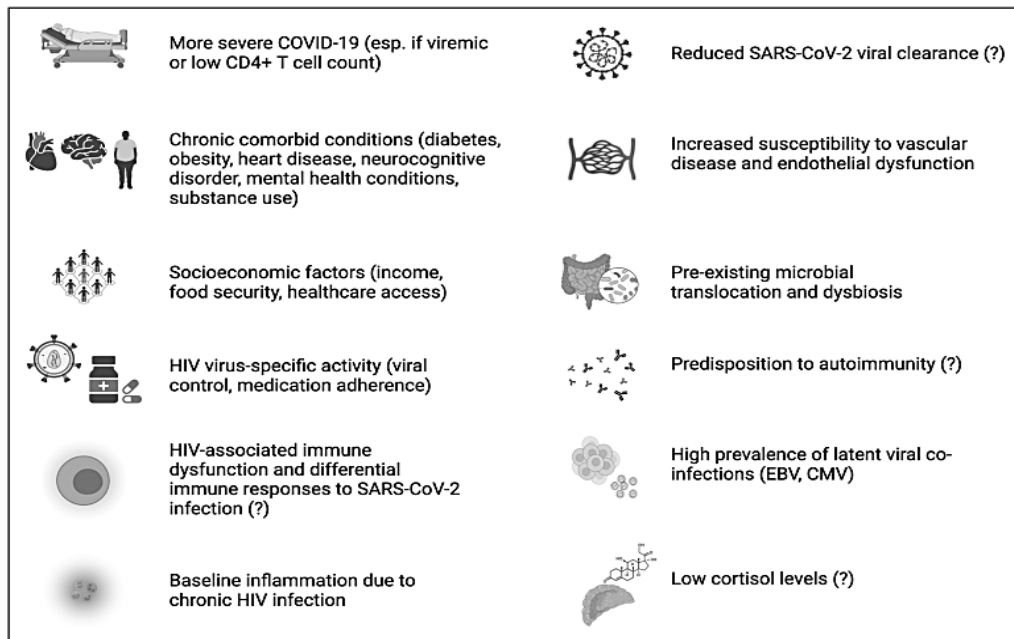


Figura 13 – Possíveis contribuintes para as condições pós-covid em PVH, que podem apresentar risco mais elevado destas sequelas.

Legenda: EBV – vírus da hepatite B; CMV – citomegalovírus.

Fonte: Peluso & Antar, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10167544/>

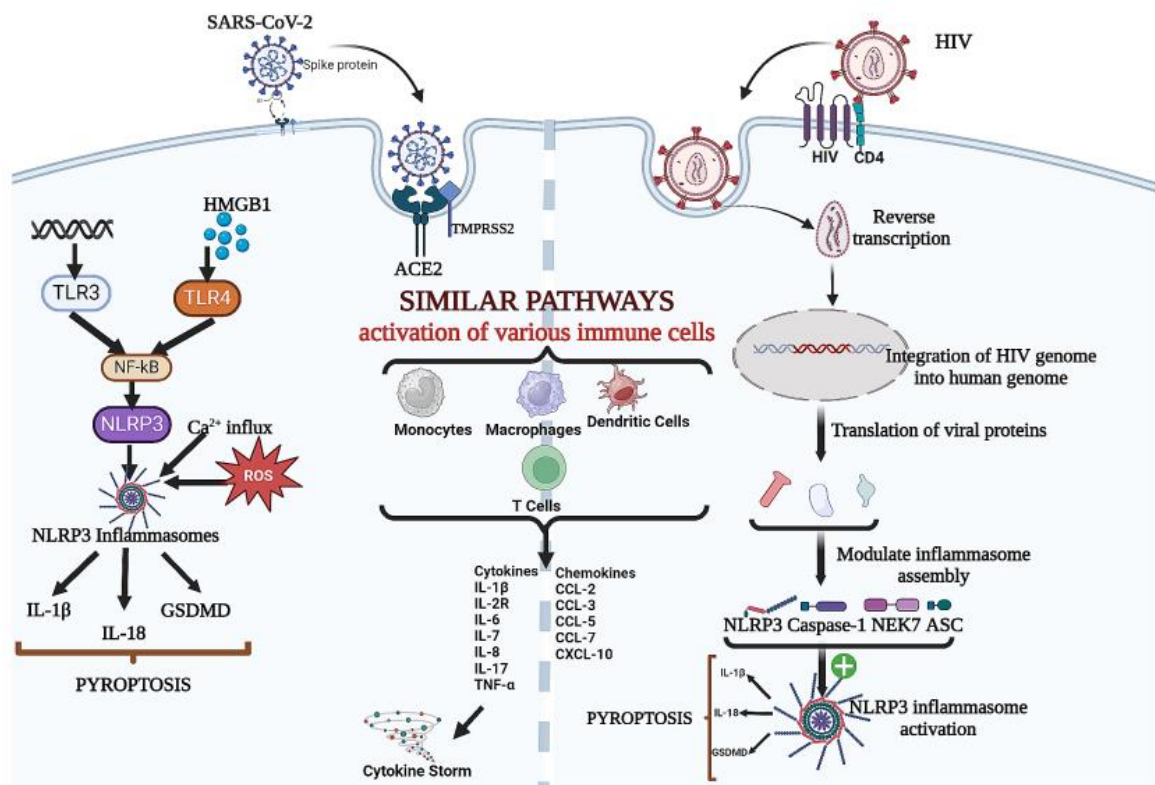


Figura 14 – Possíveis contribuintes para as condições pós-covid em PVH, que podem apresentar risco mais elevado destas sequelas.

Fonte: Peluso & Antar, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10167544/>

Poucos estudos avaliaram a piora na qualidade de vida devido seguida à condição pós-covid, com a maioria focando na gravidade da covid-19 aguda. Carlile et al.⁷⁰ verificaram que os efeitos em longo prazo da covid-19 autorreferidos em uma coorte de mais de 7 mil participantes, teve um efeito significativo na qualidade de vida em todos os modelos que levam em conta diferentes dados demográficos. Utilizando a ferramenta *health-related quality-of-life* (HRQoL), os autores concluíram que os baixos escores relatados durante os três meses sucessores ao quadro agudo, indicam a necessidade de intervenções direcionadas para coortes que apresentam estes sintomas, principalmente nos casos que duram mais de um ano⁷⁰.

Revisão sistemática e meta-análise de Seighali et al.⁶⁸. demonstrou uma frequência considerável de problemas de saúde mental, incluindo depressão, ansiedade e distúrbios do sono, entre os indivíduos que se recuperam da covid-19. Utilizando a ferramenta EuroQol EQ-5D-5L, pesquisa específica sobre a eficácia de utilização de medidas oriundas de autorrelatos e adequada validação, para captar a gravidade de um sintoma significativo nestas condições⁷⁰.

Em uma revisão contemporânea elaborada por Franco et al.⁷¹ que avaliou mais de sessenta estudos que acompanharam quase 100 milhões de participantes por pelo menos três meses, foi encontrada uma pequena redução na qualidade de vida geral entre adultos após a infecção por SARS-CoV-2 em comparação com adultos não infectados. Além disso, os autores evidenciaram um aumento na taxa de comprometimento funcional em associação com a infecção e seus sintomas persistentes⁷¹.

Assim, com uma estimativa de 200 milhões de pessoas afetadas, o impacto das condições pós-covid-19 na saúde da população e na força de trabalho é enorme. É imperativo que as pessoas afetadas recebam as devidas proteção e recuperação da saúde, apoio social e econômico.

1.5. Justificativa do Estudo

Desde o início da pandemia, alguns estudos relataram pior prognóstico para pacientes com comorbidades pré-existentes, incluindo a imunossupressão pelo HIV. Existem relatos de intensificação do quadro inflamatório agudo em PVH devido à baixa contagem de linfócitos T CD4+ e/ou ausência de terapia, bem como devido à alta incidência de comorbidades não aids nesta população, que também se torna um fator de risco secundário. Entretanto, outros estudos mostraram que as PVH apresentam um risco menor de complicações decorrentes da covid-19 se em tratamento regular, uma vez que a adesão à TARV reflete em inflamação atenuada, bem como, resposta imune antiviral mais eficaz. Devido ao fato das discrepâncias nestes resultados, e também às fragilidades metodológicas de muitos destes estudos, tornam-se necessárias mais pesquisas abordando o assunto, pois elas podem ser de extrema relevância para tomadas de decisões em saúde pública, especialmente no que diz respeito ao acompanhamento diferenciado e tratamento individualizado.

Além disso, são escassos os estudos que avaliam as condições pós-covid nesta população, e especialmente seu impacto na qualidade de vida, o que não foi avaliado até o presente momento, de acordo com nossas pesquisas em diferentes bases literárias. Considerando a diversidade de sintomas e o perfil de pessoas acometidas por estas condições, há necessidade de diretrizes e políticas de encaminhamento de pessoas com casos suspeitos, e investimento no tratamento adequado destas sequelas. Para isso, a caracterização desta condição em PVH é muito relevante, além da investigação dos fatores de risco que podem estar associados ao seu desenvolvimento, e o impacto das condições pós-covid na qualidade de vida destas pessoas, incluindo a capacidade funcional que pode estar alterada e a própria dificuldade de percepção destas limitações pelas pessoas acometidas. Estudos nestas linhas poderão resultar em recomendações de intervenções que promovam melhorias na saúde física e mental das PVH que ainda apresentam as consequências da covid-19.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Caracterizar a evolução clínica e identificar fatores de risco associados à gravidade das SRAG por SARS-CoV-2 e por outros vírus respiratório em PVH, bem como para o desenvolvimento de condições pós-covid, incluindo uma análise sobre o impacto na qualidade de vida dos acometidos.

2.2. Objetivos Específicos

- 1- Analisar a incidência de PVH que testaram positivo e negativo para SARS-CoV-2, os sintomas apresentados e a evolução clínica destas infecções, considerando a gravidade destas infecções;
- 2- Estimar a incidência de condições pós-covid em PVH, e caracterizar as síndromes apresentadas;
- 3- Correlacionar as variáveis acima (objetivos 1 e 2) com a história clínica e outros exames laboratoriais que são realizados na rotina de atendimento às PVH, bem como com fatores sociodemográficos e doenças de base;
- 4- Verificar os fatores de risco para internação, óbito e desenvolvimento de condições pós-covid;
- 5- Investigar o impacto das condições pós-covid na qualidade de vida das PVH, incluindo as dificuldades na realização de tarefas cotidianas, as mudanças nas escalas de estado funcional e do nível de dependência, além de avaliar a percepção destas condições por esta população.

3. Metodologia

3.1. Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional, transversal, com um braço retrospectivo e outro prospectivo. Foi utilizada amostragem de conveniência com abordagens quantitativas.

3.2. Local e período

Os participantes da pesquisa são oriundos do Serviço de Ambulatórios Especializados em Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), um centro de atendimento regional que presta assistência multidisciplinar e interdisciplinar às PVH, pessoas com hepatites crônicas por vírus B e C ou infecção pelo HTLV – I/II, indivíduos vítimas de acidentes (ocupacionais ou sexuais) com risco biológico de contrair infecções pelos agentes etiológicos citados e pessoas que utilizam profilaxia pré-exposição contra o HIV. O Serviço oferece à população de Botucatu e região, confirmação diagnóstica, avaliação do estado de saúde e o tratamento medicamentoso específico destas doenças. Vinculado a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)/Unesp e com o Hospital das Clínicas da FMB (HCFMB) é palco de ensino e pesquisa atendendo pacientes infectados pelo HIV desde 1985. Atualmente conta com o atendimento de mais de 1000 pessoas. No ano de 2023, foram assistidas 1091 PVH, 217 pessoas com hepatites virais, 338 de risco biológico e 11 infectados com o HTLV.

A coleta de dados de prontuário foi realizada no período de 05/2020 a 03/2023, e dos dados referentes aos questionários aplicados, no período de 02/2023 a 12/2023.

3.3. Elegibilidade, Grupos e Etapas do Estudo

Os critérios de inclusão compreenderam em:

- a) ser PVH e ter seguimento ativo no SAEI-DAM;
- b) ser residente em Botucatu / SP;
- c) ter idade igual ou superior a 18 anos;
- d) apresentar notificação na base de dados do E-sus Notifica (referente a investigação de síndromes gripais) e / ou Sivep-gripe (referente as hospitalizações por SRAG).

Foram excluídos os indivíduos que não apresentavam resultado do exame pra detecção de SARS-CoV-2 (reagente ou não reagente) pelo método de RT PCR, e aqueles cujo preenchimento no campo “evolução” (óbito ou alta) era ausente.

Primeira etapa do estudo, os grupos foram divididos em:

- a) pessoas com diagnóstico confirmado de covid-19; e
- b) pessoas infectadas com Outros Vírus Respiratórios (OVR), que não o SARS-CoV-2.

Foram realizadas então, as análises de ocorrência e gravidade destas infecções, bem como fatores de risco para os desfechos “internação ou não” para todas as bases de dados, e “óbito ou alta” daqueles casos hospitalizados.

Segunda etapa do estudo:

Apenas os participantes do primeiro grupo foram abordados quanto a ocorrência ou não de condições pós-covid, para realização da segunda etapa do estudo. Nela, foram realizadas a caracterização destas condições, fatores de risco para o desfecho “presença ou ausência de condições pós-covid” e análise de qualidade de vida.

3.4. Procedimento de Coleta de Dados

A partir da lista de completa de PVH atendidas no SAEI-DAM, foi realizado cruzamento / *linkage* com outras duas bases de dados: E-sus Notifica e Sivep-gripe. Entre as pessoas que constavam nestas bases, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Os indivíduos elegíveis foram então incluídos na planilha do estudo criada no Microsoft Excel®, junto a variáveis sociodemográficas e clínicas que fossem de interesse para a pesquisa. Também foram coletados dados dos prontuários eletrônicos dos participantes e o sistema Vacivida, para checagem das vacinas contra covid-19. Este banco foi adequado e anonimizado para a realização da análise estatística, e devidamente armazenado.

Para a segunda etapa, apenas os participantes que tiveram covid-19 foram selecionados em uma nova planilha, para análises referentes às condições pós-covid. Foram realizadas até três tentativas de contato com cada um dos participantes, em horário comercial, em dias alternados e diferentes horário para abordá-los com a seguinte pergunta, após identificação do pesquisador e explicação do conceito de condições pós-covid: “O (a) senhor (a) apresentou alguma condição pós-covid?”. Aos que responderam “Sim”, foi criada uma nova planilha, que foi preenchida com as respostas dos questionários aplicados no mesmo momento – e após o consentimento livre e esclarecido de forma verbal do participante, com gravação salva em formato mp3. Este banco também foi anonimizado no momento da realização da análise estatística.

3.5. Detalhamento das Bases de Dados Utilizadas e Variáveis

Foram utilizadas as seguintes bases de dados:

- **Lista das PVH ativas no SAEI-DAM:** A lista foi solicitada à Diretoria do Serviço, e fornecida juntamente com os números de Registros Hospitalares e Telefones.
- **E-sus Notifica:** O Departamento de Informática do SUS – DATASUS disponibilizou

esta nova ferramenta online que contém notificação de casos de síndrome gripal sugestivos de covid-19. Estes cadastros de quadros gripais são alimentados regularmente pelos serviços de saúde da atenção primária, secundária e terciária da assistência (<https://sisaps.saude.gov.br/esus/>).;

- **Sivep-gripe:** O Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (Sivep-Gripe) foi implantado no ano de 2000 para monitoramento do vírus influenza no país, a partir de uma rede de vigilância sentinela da SG. Em 2009, com a pandemia pelo H1N1 pdm09, foi implantada a vigilância da SRAG e, a partir disso, o MS vem fortalecendo a vigilância dos vírus respiratórios. Em 2020 com a pandemia de covid-19, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) realizou a adaptação do Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas, visando orientar o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde para a circulação simultânea do SARS-CoV-2, Influenza e outros vírus respiratórios. Este sistema disponibiliza informações referentes a internação por SRAG.
- **Vacivida:** Este sistema é online e foi implantado para obter os registros da vacina da covid-19, constando a data da vacinação, marca, lote do imunobiológico, quantidade de doses recebida e o município dos indivíduos vacinados no âmbito do Plano Nacional de Imunização contra covid-19.
- **Prontuários médicos eletrônicos PEP MV®:** É um sistema online protegido, que contém as consultas e exames dos pacientes do complexo do HC/FMB.

Quanto às variáveis de desfecho e as exploratórias, os quadros abaixo apresentam as fontes adotadas para a coleta destas informações, e o tipo de variável que foi apresentada na análise estatística.

Quadro 1 – Variáveis de desfecho utilizadas no estudo, tipo de classificação e fonte de informação.

<i>Variáveis de <u>Desfecho</u></i>	<i>Tipo</i>	<i>Fonte</i>
Óbito	Binária	Sivep
Alta	Binária	Sivep
Condições pós-covid: SIM	Binária	Contato Telefônico
Condições pós-covid: NÃO	Binária	Contato Telefônico
Internação: SIM (Covid -19 moderada/grave)	Binária	Sivep
Internação: NÃO (Covid-19 leve)	Binária	Sivep

Quadro 2 – Variáveis exploratórias utilizadas no estudo, tipo de classificação e fonte de informação.

<i>Variáveis <u>Exploratórias</u></i>	<i>Tipo</i>	<i>Fonte</i>
Idade	Categorizada	Relatório SAEI
Idade	Contínua	Relatório SAEI
Sexo	Binária	Relatório SAEI
Escolaridade	Categorizada	E- sus/ Sivep
Sintomas	Binária	E- sus/ Sivep
Febre	Binária	E- sus/Sivep
Tosse	Binária	E- sus/Sivep
Garganta	Binária	E- sus/Sivep
Dispneia	Binária	E- sus/Sivep
Desconforto Respiratório	Binária	E- sus/Sivep
Saturação	Binária	E- sus/Sivep
Diarreia	Binária	E- sus/Sivep
Náusea	Binária	E- sus/Sivep
Vômito	Binária	E- sus/Sivep
Outros Sintomas	Binária	E- sus/Sivep

Dor de Cabeça	Binária	E- sus/Sivep
Distúrbios Olfativos	Binária	E- sus/Sivep
Distúrbios Gustativos	Binária	E- sus/Sivep
Coriza	Binária	E- sus/Sivep
Calafrios	Binária	E- sus/Sivep
Fadiga	Binária	E- sus/Sivep
Mialgia	Binária	E- sus/Sivep
Comorbidades	Binária	E- sus/Sivep / MV
Diabetes	Binária	E- sus/Sivep / MV
Cardiopatias/ Doenças Cardiovasculares	Binária	E- sus/Sivep / MV
Doenças Neurológicas	Binária	E- sus/Sivep / MV
Doença Renal	Binária	E- sus/Sivep / MV
Tabagismo	Binária	E- sus/Sivep / MV
Etilismo	Binária	E- sus/Sivep / MV
Dependente Químico	Binária	E- sus/Sivep / MV
Depressão	Binária	E- sus/Sivep / MV
Dislipidemia	Binária	E- sus/Sivep / MV
Infecções Sexualmente Transmissíveis (todas)	Binária	E- sus/Sivep / MV
Internação UTI	Binária	Sivep
Suporte Ventilatório	Categorizada	Sivep
Resultado Teste Covid-19	Binária	E- sus/Sivep
Quantidade de Resultados + para Covid-19	Contínua	E- sus
Tempo desde o Diagnostico HIV	Categorizada	Relatório SAEI / MV
Tempo desde o Diagnostico HIV	Contínua	Relatório SAEI / MV
Tempo de Uso de TARV	Categorizada	Relatório SAEI / MV

Tempo de Uso de TARV	Contínua	Relatório SAEI / MV
Tipo de Terapia	Categorizada	Relatório SAEI / MV
Uso de TARV na Covid-19	Binária	Sivep Gripe/ MV
Contagem de Linfócitos T CD4+	Contínua	MV
Contagem de Linfócitos T CD4+	Categorizada	MV
Contagem de Linfócitos T CD8+	Contínua	MV
Contagem de Linfócitos T CD8+	Categorizada	MV
Nadir de T CD4+	Contínua	MV
Nadir de T CD4+	Categorizada	MV
Carga Viral HIV (Antes da Covid-19)	Contínua	MV
Carga Viral HIV (Antes da Covid-19)	Categorizada	MV
Carga Viral HIV (Depois da Covid-19)	Contínua	MV
Carga Viral HIV (Depois da Covid-19)	Categorizada	MV
Vacinação Doses	Contínua	Vacivida
Vacinação Doses	Categorizada	Vacivida
Glicose	Contínua	MV
Glicose	Categorizada	MV
Triglicérides	Contínua	MV
Triglicérides	Categorizada	MV
Colesterol Total	Contínua	MV
Colesterol Total	Categorizada	MV
Colesterol HDL	Contínua	MV
Colesterol HDL	Categorizada	MV
Colesterol LDL	Contínua	MV
Colesterol LDL	Categorizada	MV

Aspartato Aminotransferase	Contínua	MV
Aspartato Aminotransferase	Categorizada	MV
Alanina Aminotransferase	Contínua	MV
Alanina Aminotransferase	Categorizada	MV
Creatinina	Contínua	MV
Creatinina	Categorizada	MV
Creatinofosfoquinase	Contínua	MV
Creatinofosfoquinase	Categorizada	MV
Proteína C Reativa	Contínua	MV
Proteína C Reativa	Categorizada	MV
Hemoglobina	Contínua	MV
Hemoglobina	Categorizada	MV
Leucócitos Totais	Contínua	MV
Leucócitos Totais	Categorizada	MV

3.6. Ferramentas Utilizadas - Condições Pós-Covid

Foram utilizados os seguintes questionários padronizados, e que estão disponíveis no ANEXO 01:

- **Questionários para análise de qualidade de vida:** questionário adaptado, em que foram consideradas as seguintes ferramentas já validadas: PCFS - Post-COVID-19 Functional Status Scale⁷², que possui excelente estratégia para avaliar limitações após infecção por SARS-CoV-2, e que abrange toda a extensão dos desfechos funcionais por estar focado nas limitações de tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho/escola, assim como mudanças no estilo de vida; SF-36 - Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey⁷³, que compreende questões que avaliam a percepção da doença do ponto de vista do paciente, sendo que o principal objetivo desse instrumento

diferenciado é a melhoria da qualidade de vida e, por isso, suas questões são formuladas com foco no impacto da patologia no cotidiano do indivíduo e não na patologia em si ou em seus sintomas; e MIF - Medida de Independência Funcional⁷⁴, instrumento com medida que atende a critérios de confiabilidade, validade, precisão, praticidade e facilidade, e é aceito como medida de avaliação funcional internacionalmente. A escala foi desenvolvida e organizada com o objetivo de mensurar o grau de solicitação de cuidados de terceiros que o paciente exige para a realização de tarefas motoras e cognitivas / capacidade de comunicação.

- **Questionário para caracterização das condições pós-covid:** foi aplicado também um questionário simples sobre os tipos de sintomas, intensidade e duração dos mesmos, relacionados às condições pós-covid.

3.7. Análise Estatística

Análises estatísticas descritivas foram realizadas para se determinar as características dos pacientes que apresentaram sintomas respiratórios leves, moderados e graves, seja decorrente de infecção por SARS-CoV-2 ou outros vírus respiratórios. Variáveis quantitativas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP), e variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas (n) e relativas (%).

O teste do **qui-quadrado** foi usado para testar associações entre variáveis categóricas e binárias, na análise dos casos de SARS-CoV-2 positivos e negativos (E-sus), e também para os casos de internação (Sivep-gripe) dicotomizados em sim / não. Para a comparação dos grupos (covid-19 vs OVR) utilizando as variáveis contínuas, foi realizada análise por **teste t** ou **binomial negativa**.

Considerando o Sivep-gripe como variável resposta, foi ajustado o modelo de **regressão**

logística presumindo possíveis variáveis que influenciam na internação (sim / não), como variáveis explanatórias, sendo: “sexo”, “idade”, “fator de risco”, “contagens de T CD4+”, “nadir de T CD4+”, “carga viral antes da covid-19”, “doses de vacina contra covid-19”. O mesmo foi feito, considerando a ocorrência de condições pós-covid (sim / não), em função das variáveis acima, incluindo a variável “hospitalização”. Foi utilizado o modelo completo para o ajuste da regressão e foram obtidos os fatores de risco ou proteção para a ocorrência dos desfechos considerados (*odds ratio*, OR).

As diferenças estatísticas foram consideradas quando os valores de *p* foram iguais ou inferiores a 0,05. A análise estatística foi realizada junto aos profissionais do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP-FMB/Unesp), utilizando o software *SAS for Windows v.9.4*.

3.8. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado em junho de 2022 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), com CAAE nº 59576222.5.0000.5411 e 64338422.9.0000.5411; pareceres nº 5.8466.219 e 5.746.065 (ANEXO 2). Foi solicitada e autorizada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para a primeira etapa do estudo. Na segunda etapa, sobre condições pós-covid, foi aplicado o TCLE para os participantes que concordaram em participar da pesquisa, e as autorizações foram registradas em formato de áudio e gravadas em formato mp3.

4. Resultados

4.1. Participantes e Características

Entre todas as PVH em acompanhamento no SAEI-DAM (n=1089), oito eram menores de idade e outras 722 pessoas residiam em municípios externos a Botucatu. Assim, entre os 359 elegíveis, 221 foram notificados no E-sus e/ou Sivep-Gripe, sendo que 46% deles (n=102) foram diagnosticados com SARS-CoV-2, conforme apresentado a seguir:

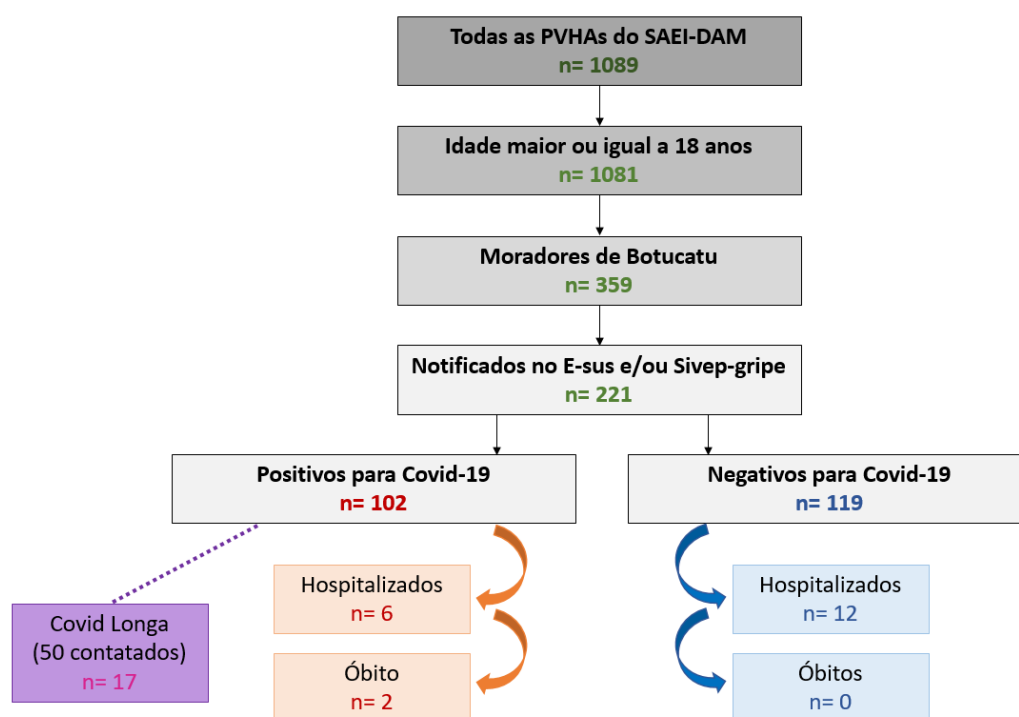


Figura 15 – Participantes da Pesquisa – inclusão de 221 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) e os três desfechos principais do estudo.

Fonte: A autora. Modelo Consort 2010.

A idade média em geral dos participantes foi de 43,1 ($\pm 12,9$) anos, e 66,5% eram do sexo masculino. O tempo médio de infecção por HIV foi de aproximadamente 10 anos, e apenas oito pessoas não estavam em uso de TARV no momento da inclusão. Estavam com carga viral do HIV abaixo do limite de detecção, 88,8% dos participantes, e 66,5% estavam em uso de

Dolutegravir (inibidor de integrase). Casos de aids foram observados em 6,2% dos incluídos. Estes dados estão demonstrados na Tabela 1.

No momento de alocação dos participantes em um dos dois grupos de estudo, 46,1% deles foram diagnosticados com SARS-CoV-2, seja pela realização do teste rápido ou do exame de RT-PCR. Demais participantes que apresentavam sintomas respiratórios não tiveram seus agentes etiológicos identificados. Destacando que, naquele momento, não havia vacina disponível para todos os grupos. Não eram vacinados contra covid-19, 114 participantes (51,6%) . A caracterização da população coinfectada utilizando a plataforma E-sus, seus sintomas e os desfechos estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1. Pessoas vivendo com HIV/aids notificadas no E-sus devido a sintomas respiratórios sugestivos de covid-19. Casos leves representaram 91,8% das notificações.

	Covid (n=102)		OVR (n=119)		[Total: 221]
	Média / Nº	±DP / %	Média	±DP / %	<i>p valor</i>
IDADE	41,9	±11,3	44,4	±14,6	<i>NS</i>
CD4	775,6	±389,6	693,5	±391,3	<i>NS</i>
CD8	1001,9	±411,7	921,2	±439,6	<i>NS</i>
DOSES	1,5	±1,53	1,4	±1,7	<i>NS</i>
SEXO MASC (147)	67	65,7%	80	67,2%	<i>NS</i>
SINTOMÁTICOS (196)	93	91,2%	103	86,6%	<i>NS</i>
HOSPITALIZADOS (18)	6	5,9%	12	10,1%	<i>NS</i>
FATOR DE RISCO (102)	46	45,1%	56	47,1%	<i>NS</i>
TEMPO DIAG.	10,5	±8	10,4	±8	<i>NS</i>
TEMPO TARV	6,9	±4	6,9	±4	<i>NS</i>
CD4<200	5	4,9%	9	7,6%	<i>NS</i>
CV DETECTÁVEL	10	9,8%	15	12,6%	<i>NS</i>
TARV	99	97,1%	114	95,8%	<i>NS</i>
INIB. INTEGRASE	67	65,7%	73	61,3%	<i>NS</i>
SÍNDROME PÓS-COVID	18 (n=68*)	26,5%	—	—	—

Legenda: OVR: Outros Vírus Respiratórios; DP: Desvio Padrão; Masc: Masculino; CD4 e CD8: Linfócitos T CD4+ e CD8+ (contagens); Diag: Diagnóstico; CV: Carga Viral Plasmática do HIV; INIB: Inibidor. NS: Não Significante.

A maioria das pessoas (88,9%) apresentavam ao menos um sintoma sugestivo de covid-19, sendo a tosse, o principal sintoma reportado por mais de 50% dos participantes. Mialgia e distúrbios gustativos foram os sintomas que estavam presentes em maior frequência nos casos positivos para SARS-CoV-2, em comparação aos casos negativos ($p=0,018$ e $p=0,002$, respectivamente), conforme evidenciado na Figura 16.

Na Figura 17 estão resumidas as comorbidades apresentadas pela população estudada. Grande parte deles era tabagista e/ou etilista, sendo que depressão, dislipidemia, dependência química e cardiopatia foram relatados por 10 a 20% dos participantes. Doenças hematológicas foram mais comuns nos casos positivos para SARS-CoV-2 ($p=0,055$), enquanto a ocorrência de tabagismo foi mais repostada pelos casos negativos ($p=0,015$).

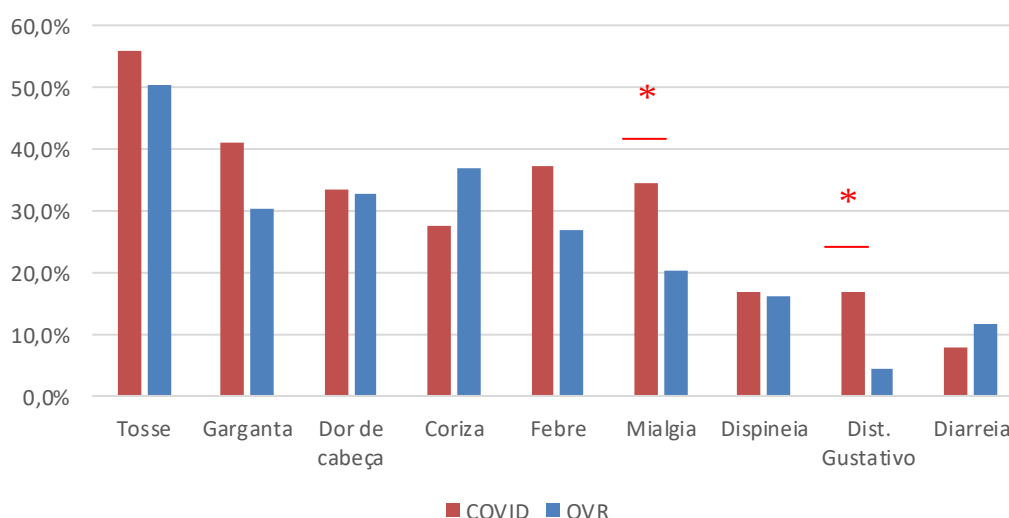


Figura 16 – Sintomas relatados pelas 221 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no E-sus. *Mialgia e distúrbios gustativos foram mais evidentes nos casos positivos para SARS-CoV-2, em comparação aos negativos.

Fonte: A autora. OVR: Outros Vírus Respiratórios. Mialgia $p=0,018$; Distúrbios Gustativos $p=0,002$.

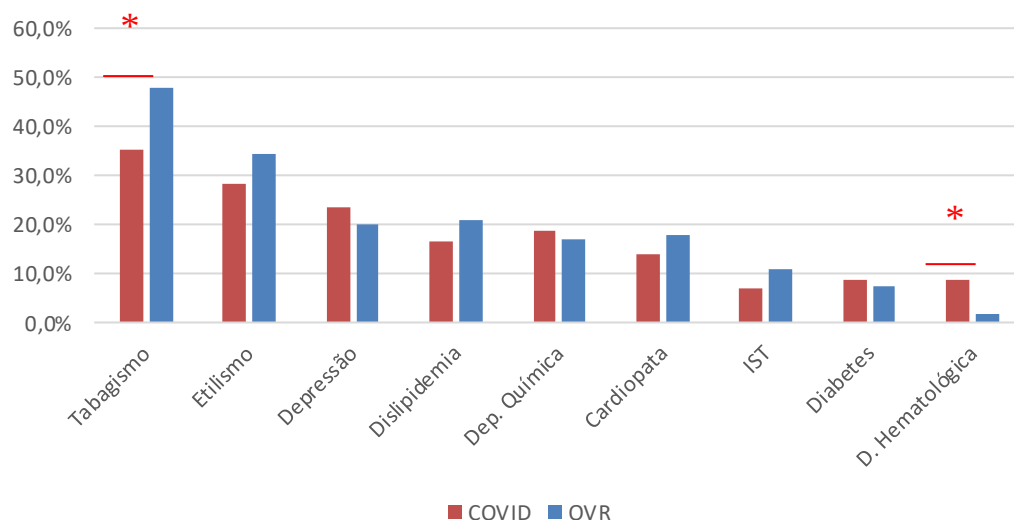


Figura 17 – Comorbidades relatadas pelas 221 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no E-sus. *Tabagismo foi reportado mais frequentemente pelos casos não-covid, e doenças hematológicas nos casos de covid-19.

Fonte: A autora. OVR: Outros Vírus Respiratórios. Tabagismo $p = 0,055$; Doenças Hematológicas $p = 0,015$.

4.2. Casos moderados e graves / SRAG

Entre todas as PVH hospitalizadas por SRAG ($n=18$), apenas 1/3 ($n=6$) apresentou diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, no entanto, 33,3% deles ($n=2$) vieram a óbito. Não houve óbito nos casos negativos para a covid-19. Não vacinados contra covid-19 correspondeu 83,3% das internações ($n=15$). A idade média dos casos de SRAG foi de 44,5 (± 13) anos, com diagnóstico de infecção por HIV de 12 ($\pm 3,5$) anos e tempo de TARV de 7,5 ($\pm 3,5$) anos. Tinham contagens de T CD4+ inferiores a 200 céls/mL, 27,8% ($n=5$), e CV detectável, 22,2% ($n=4$). Inibidor de integrase era utilizado por metade deles ($n=9$). A grande maioria dos hospitalizados era do sexo masculino, que representavam quase 70% ($n=12$). A Tabela 2 apresenta tais informações.

Tabela 2. Pessoas vivendo com HIV/aids notificadas no Sivep-gripe, hospitalizadas por síndrome respiratória aguda grave. Casos graves, compreendendo admissão em unidade de terapia intensiva e/ou óbito, representaram 27,8% das notificações.

	Covid (n=6)		OVR (n=12)		[Total:18]
	Média /		Média/		
	Nº	±DP / %	Nº	±DP / %	<i>p valor</i>
IDADE	45	±12	44	±14	NS
TEMPO DIAG.	13	±9	11	±8	NS
TEMPO TARV	8	±3	7	±4	NS
CD8	809	±410	949	±456	NS
CD4	665	±365	688	±386	NS
CD4<200	1	16,7%	4	33,3%	NS
CV DETECTÁVEL	1	16,7%	3	25,0%	NS
TARV	5	83,3%	10	83,3%	NS
INIB. INTEGRASE	3	50,0%	6	50,0%	NS
SEXO MASC	3	50,0%	9	75,0%	NS
UTI	1	16,7%	4	33,3%	NS
FATOR DE RISCO	5	83,3%	4	33,3%	0,0455
ÓBITO	2	33,3%	0	0,0%	0,0235
VACINADOS 2+	1	16,7%	2	16,7%	NS
ASTRA ESQUEMA 1º	1	16,7%	2	16,7%	NS
SÍNDROME PÓS-COVID	1 (n=3*)	33,3%	—	—	—

Legenda: OVR: Outros Vírus Respiratórios; DP: Desvio Padrão; Masc: Masculino; CD4 e CD8: Linfócitos T CD4+ e CD8+ (contagens); Diag: Diagnóstico; CV: Carga Viral Plasmática do HIV; INIB: Inibidor; UTI: Unidade de terapia Intensiva. NS: Não Significante.

Entre os sintomas mais comuns observados na admissão, estavam a baixa saturação de oxigênio, tosse, febre e dispneia, sendo que não houve diferença nos tipos de sintomas entre os casos SARS-CoV-2 positivos e os negativos ([Figura 18](#)). Etilismo, tabagismo, dependência de substâncias químicas e cardiopatias eram as condições mais apresentadas pelos casos de internação, sem diferença entre os grupos covid e não covid ([Figura 19](#)).

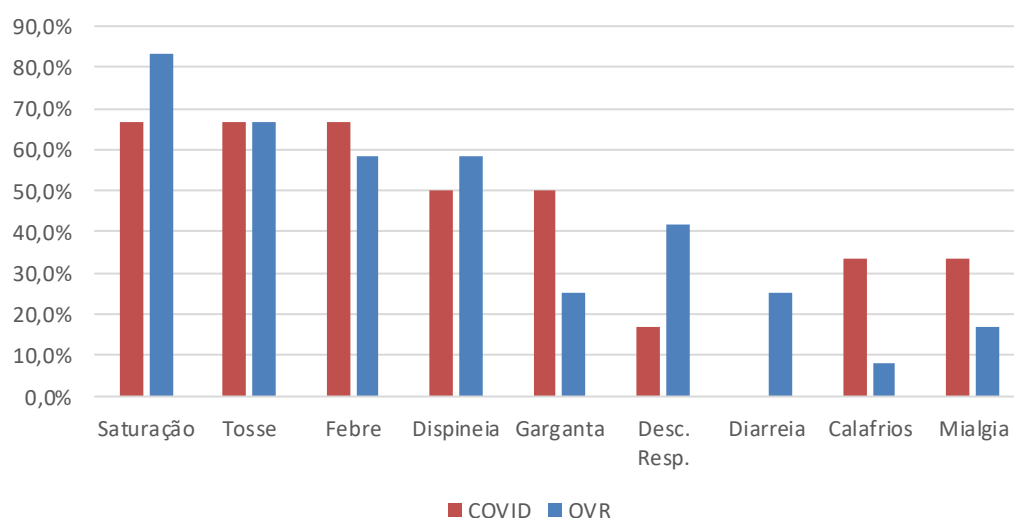


Figura 18 – Sintomas apresentados pelas 18 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no Sivep-gripe, divididas conforme o diagnóstico de covid-19.

Fonte: A autora. OVR: Outros Vírus Respiratórios. Tabagismo $p = 0,055$; Doenças Hematológicas $p = 0,015$.

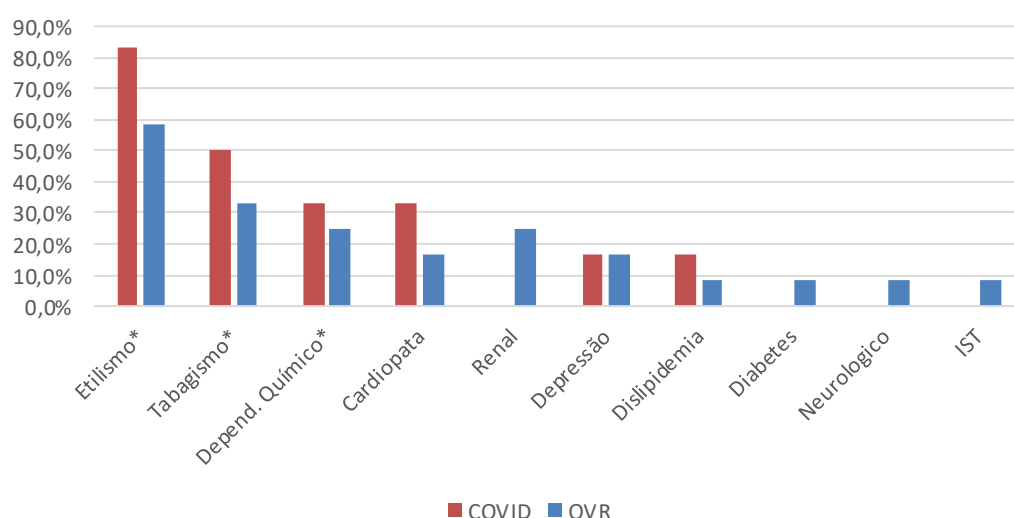


Figura 19 – Comorbidades relatadas pelas 18 pessoas que vivem com o HIV/aids (PVH) notificadas no Sivep-gripe, divididas conforme o diagnóstico de covid-19.

Fonte: A autora. OVR: Outros Vírus Respiratórios. Tabagismo $p = 0,055$; Doenças Hematológicas $p = 0,015$.

4.3. Associações entre os marcadores e fator de risco

Todos os exames bioquímicos e hematológicos foram avaliados / comparados, antes e após do episódio da covid-19, a fim de se investigar possíveis mudanças após o quadro da infecção. O único parâmetro que apresentou alteração significativa foi a CPK, cujos valores estavam acima do limite de detecção em 33,3% dos pacientes antes da infecção por covid-19, e após a infecção, essa frequência aumentou para 65,4% ($p=0,0032$).

Nenhum exame bioquímico ou hematológico teve associação com a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 ou OVR, tampouco foram encontrados fatores de risco para os desfechos hospitalização e óbito (dados não demonstrados).

Foram feitas também, associações entre as variáveis relacionadas à infecção pelo HIV com os participantes que apresentaram apenas quadro leve de sintomas respiratórios, e aqueles que foram hospitalizados por SRAG, independentemente do diagnóstico de covid-19. Foi observada nesta análise, que três variáveis se apresentaram com frequências diferentes (Tabela 3), o que permitiu associar os quadros moderados / graves com a ausência de TARV ($p=0,001$), as menores contagens de linfócitos T CD4+ ($p<,001$) e o menor nadir de T CD4+ ($p<,0001$).

Tabela 3. Pessoas vivendo com HIV/aids notificadas no E-sus (casos leves) ou Sivep-gripe (casos moderados/graves). Observou-se associação entre maior gravidade dos casos e contagens menores de T CD4+, nadir mais baixo e ausência de TARV, independentemente do diagnóstico de covid-19.

	Leves	Moderados/Graves	<i>p valor</i>
Sem TARV	4 (2,1%)	3 (16,7%)	0,0012
CD4 < 200	9 (5,5%)	5 (29,4%)	0,0007
Nadir < 200	27 (19,1%)	11 (78,9%)	<,0001

Legenda: TARV: terapia antirretroviral; CD4: Linfócitos T CD4+ (contagens).

Na regressão logística, considerando intervalo de confiança de 95%, ter idade mais avançada foi o único fator de risco para óbito na população com diagnóstico de covid-19 (OR: 1,114; 1,02-1,217, $p=0,0165$). Nenhuma das variáveis que mostraram associação na Tabela 3, foram identificadas como fatores de risco para óbito na análise de regressão, tampouco a presença de fator de risco, as doses de vacina contra a covid-19, a CV do HIV ou o sexo dos participantes. Vale ressaltar que o número extremamente pequeno de pessoas que vieram a óbito pode estar mascarando os efeitos destes marcadores na progressão da doença.

4.4. Condições Pós-Covid

Foram incluídos no estudo 102 pessoas, sendo que 50 delas atenderam as ligações. Entre estas que foram abordadas pelo telefone, 17 delas (34%) relataram SPC, mas apenas 13 (26%) aceitaram participar do estudo e responder os questionários.

A média de idade destas PVH foi de 43,3 anos (± 13), sendo que 84,6% (n=11) eram mulheres, 23,1% (n=3) pessoas haviam sido hospitalizadas, 15,4% (n=2) tiveram infecção aguda assintomática e os quadros repetidos de covid-19 foram relatados por quatro (30,7%) pessoas, sendo que uma delas foi diagnosticada quatro vezes, e as outras três tiveram o diagnóstico duas vezes.

A maioria dos incluídos tinha ensino médio completo (69,2%, n=9), 38,5% (n=5) realizavam atividades físicas regulares (especialmente musculação e caminhada), 30,7% (n=4) fazem uso de bebidas alcoólicas ao menos uma vez por semana, 23,1% (n=3) fazem uso de tabaco e apenas uma pessoa (7,7%) faz uso de *Whey Protein*. A frequência de comorbidades presentes também foi baixa: 15,4% (n=2) apresentava alguma comorbidade, sendo relatada doença cardíaca por uma pessoa, e hipertireoidismo por outra pessoa, e esta última estava em uso de Levotiroxina.

O cansaço, tosse frequente e/ou dor no peito e piora na memória foram os sintomas persistentes mais evidentes, todos eles presentes em 76,9% (n=10) dos participantes, seguidos de problema de ansiedade e depressão, presentes em 69,2% (n=9) deles. A Figura 20 aponta as condições pós-covid mais relatados nas PVH incluídas.

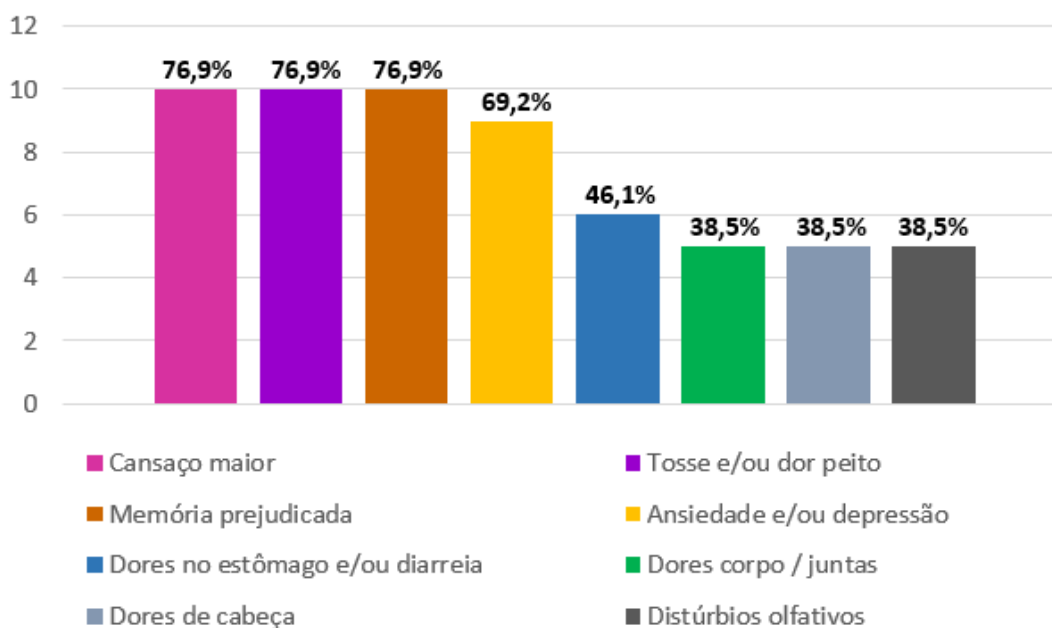


Figura 20 – Condições pós-covid relatadas pelas 13 pessoas vivendo com HIV/aids (PVH) incluídas no estudo. As queixas mais comuns foram cansaço excessivo, memória prejudicada e tosse e/ou dor no peito recorrentes.

Fonte: A autora.

Nenhum parâmetro do HIV teve associação com a ocorrência de SPC, e o único fator de risco encontrado foi o sexo feminino (OR: 6,979; 1,677-29,051, IC95%, $p=0,0076$). Neste modelo de regressão logística, haviam sido incluídas as seguintes variáveis, além do sexo: “idade”, “fator de risco”, “contagens de T CD4+”, “nadir de T CD4+”, “carga viral antes da covid-19”, “doses de vacina contra covid-19” e “hospitalização”.

Em relação a aplicação do questionário MIF, foi inicialmente feita a seguinte pergunta: “Você precisa de alguma ajuda para se alimentar, tomar banho, se vestir, se locomover, se comunicar, se lembrar de algo, resolver algum problema?”. Apenas duas pessoas responderam que sim, e seguiram respondendo as questões. Ambas responderam que precisam, hoje, de ajuda “mínima” para realizar as seguintes atividades, sendo alterações notadas após o quadro agudo da covid-19: subir escadas, explicar coisas de maneira fácil, entender coisas com facilidade e resolver problemas pessoais. Uma delas também relatou precisar, agora, de ajuda “mínima” para realizar higiene pessoal.

Já no questionário SF-36 sobre a qualidade de vida após quadro agudo da covid-19, a pontuação atingida foi, em média, 52,3($\pm$ 5), de um total possível de 74 pontos, ou seja, houve uma piora superior a 25%. No questionário PCFS, 69,2% das pessoas relataram grau zero de dependência antes da covid, mas 53,4% delas permaneceram neste mesmo nível após a doença, sendo que os outros 15,4% dos participantes relataram precisar de algum tipo de supervisão para alguma atividade cotidiana atualmente.

5. DISCUSSÃO

É visto na literatura que PVH, especialmente aquelas que não fazem seguimento para controle da replicação viral, podem apresentar maior suscetibilidade a infecções de forma geral, sendo consideradas singulares devido a falha imunológica ocasionada pelo vírus e resposta deficiente ou lenta contra tais infecções. E especificamente infecções pulmonares e das vias aéreas por agentes bacterianos, virais, fúngicos, protozoários são comuns nesta população^{75,76}. No entanto, a gravidade e o risco de mortalidade por SARS-CoV-2 e por outras SRAG nestes indivíduos ainda é uma lacuna que não foi completamente elucidada, o que justifica o desenvolvimento do presente estudo, cujos objetivos incluíram o melhor entendimento sobre sintomas da covid-19 em PVH, a gravidade, fatores de risco para mortalidade e associações de desfechos com marcadores laboratoriais de rotina, além de investigação dos casos de SRAG não covid-19.

Entre as 359 PVH moradoras no município de Botucatu, 221 apresentaram sintomas sugestivos de covid-19 no período de março de 2020 a 2023 e foram notificados, e aproximadamente metade delas teve diagnóstico confirmado por SARS-CoV-2, o que corresponde a uma taxa de incidência de 46,2% entre as PVH do Serviço. Já a frequência de

PVH hospitalizadas por covid-19 foi de 5,8%, e a letalidade, 2,0%. De modo um pouco diferente, os indivíduos internados por SRAG e negativos para SARS-CoV-2 não houve óbito, apesar das semelhantes frequências nas infecções (53,8%) e internações (10%). A maior mortalidade de PVH devido à covid-19 aponta a relevância da doença frente a outros vírus respiratórios, que não pode ser minimizada mesmo atualmente, com o maior entendimento e controle da pandemia. Apesar de Manzoni de Sá (2023)⁷⁷ não terem observado essa maior mortalidade na coinfeção HIV-covid quando um grupo HIV-não covid foi comparado, o estudo de Boom et al. (2024)⁷⁸ realizado na população geral apontou para a mesma premissa de que a covid-19 pode ser mais crítica que outras infecções responsáveis pelas demais SRAG. Estes autores^{77,78} incluíram as admissões hospitalares por covid-19, Influenza do tipo A e B, Vírus Sincicial Respiratório, Rinovírus e Metapneumovírus e demonstraram que todas estas infecções respiratórias virais devem ser reconhecidas como potencialmente graves e tratadas. Entretanto, eles identificaram que a mortalidade observada por SARS-CoV-2 foi significativamente maior, mas a diferença com outros vírus respiratórios tornou-se menos distinta ao longo do tempo⁷⁷. Possivelmente isto tenha ocorrido devido a melhor cobertura vacinal, ou mesmo à modificação de patogenicidade das variantes circulantes de SARS-CoV-2 e a imunidade natural.

Em indivíduos coinfectados com HIV e covid-19, Nasrullah et al. (2021)⁷⁹, Farinacci et al. (2021)⁸⁰ e Nomah et al. (2021)⁸¹ revelaram que pacientes com menores contagens de T CD4+ e que não estavam em TARV, obtiveram os desfechos mais críticos das duas infecções, necessitando de internação em UTI com a ocorrência simultânea de infecções oportunistas. Em nosso estudo, notou-se que tanto as menores contagens de T CD4+ e nadir, quanto a ausência de TARV, estiveram diretamente associados ao pior quadro clínico da covid-19, refletindo em hospitalizações – mas não necessariamente nos óbitos. Guo et al. (2023)⁸² de modo parecido, encontrou que a imunodeficiência profunda está relacionada a maior mortalidade. Manzoni de

Sá et al. (2023)⁷⁷ também haviam observado que pacientes com SRAG não covid-19 tinham uma imunossupressão pior, incluindo contagens de T CD4+ menores que 200 céls/mm³, CV-HIV detectável e doenças oportunistas comparado aos casos leves. Estes resultados reforçam a importância da assistência efetiva às PVH, incluindo acesso à TARV, com objetivo de supressão viral adequada e sustentada e consequente melhora na resposta imunológica, o que pode diminuir substancialmente o risco de complicações graves por covid-19 ou por outras infecções.

De acordo com Nomah et al. (2021)⁸¹, uma observação importante no contexto mencionado acima, é necessidade de cautela antes de inferir um potencial efeito exclusivo e dependente da infecção pelo HIV na covid-19. Numerosos fatores de confusão, como idade, sexo, comorbidades, capacidade de cuidados e fatores sociais, podem levar a relações espúrias entre a morbidade e mortalidade associadas a esta coinfeção. Por exemplo, PVH podem ter uma maior prevalência de comorbidades ou viver em condições sociais mais desfavoráveis, o que pode influenciar seus resultados em relação à covid-19⁸²⁻⁸³. Aliás, considerando os dois contextos clínicos mais importantes, ao lado da infecção não controlada por HIV e/ou imunodeficiência avançada, está a presença de comorbidades não infecciosas guiando para pior evolução da(s) doença(s)⁸⁴. Inclusive no nosso estudo, mais de 80% das PVH apresentavam alguma doença de base no momento da admissão hospitalar por covid-19.

Neste sentido, sabe-se que o “envelhecimento precoce” está presente nas PVH, configurando não apenas o aparecimento mais precoce de doenças de base, mas também maior propensão na apresentação de multimorbidades, ou seja, diagnósticos simultâneos de hipertensão, diabetes, doença renal crônica entre outros⁸⁵. No presente estudo, cardiopatia, dislipidemia e depressão estiveram presentes em grande parte dos participantes, sendo as comorbidades mais comuns nas PVH incluídas. E, apesar de, no presente estudo, as comorbidades não aparecerem como fatores de risco para óbito, talvez pelo pequeno número

de pacientes que morreram, este é um fato bem conhecido e compreensível, devido especialmente à intensificação no processo de inflamação, que já é presente nesta população, e que é decorrente do quadro agudo da covid-19 e da imunopatogênese da doença⁸⁶.

Ainda nesta mesma linha, Guo et al. (2023)⁸² ao avaliar dados de 15.188 PVH que tiveram covid-19, e utilizando uma metodologia rigorosa que envolveu a abordagem de envelhecimento acelerado desta população, concluíram que as PVH apresentaram maior risco de hospitalização e mortalidade por todas as causas relacionadas à covid-19, sendo que o maior risco de mortalidade foi atribuído ao avanço da idade – pois havia um risco comparável ao de não-PVH que eram pelo menos 6 anos mais velhas⁸⁷. Venturas et al (2021)⁸⁸ haviam demonstrado anteriormente que a média de idade de PVH internadas era menor do que a média de idade de pessoas que não viviam com o vírus. Estes fatos trazem à tona uma importante reflexão sobre a imunossenescência prematura nestes indivíduos, impactando na gravidade da covid-19. Somado à isso, a própria idade mais avançada já é um fator de risco conhecido na literatura⁸⁸, e inclusive, o presente estudo valida este, como o único fator de risco para óbito em PVH com diagnóstico de covid-19 de acordo com a análise de regressão logística realizada.

Devido as PVH pertencerem a um grupo peculiar, que possui diversas situações de vulnerabilidades, deve-se ressaltar a necessidade de avaliações cuidadosas sobre outros fatores de risco e características individuais, ao se considerar o impacto das SRAG nesta população⁸⁹. Além dos aspectos comentados nos últimos parágrafos, os comportamentais também podem influenciar no desfecho de ambas as infecções. Foi uma frequência considerável de tabagistas, tanto nos casos leves quanto moderados / graves, portanto, os antecedentes pessoais e estilo de vida poderiam ser considerados em tais investigações. Ademais, a combinação do HIV com fatores como a falta de desenvolvimento, a pobreza, leis desfavoráveis e o estigma social também resultam em consequências negativas significativas para a saúde física e mental das PVH⁹⁰. fundamental destacar que, durante a pandemia de covid-19, as pessoas vivendo com HIV

enfrentaram desafios significativos no acesso aos cuidados de saúde. Isso levou a um aumento dos problemas de saúde mental, como ansiedade, solidão e insônia, e impactou negativamente a adesão ao tratamento, especialmente entre aqueles que lidam com a depressão.⁹¹

Outro fator imprescindível para ser considerado nas análises de fator de risco ao pior prognóstico, é o *status* vacinal. Neste estudo, mais da metade das pessoas que tiveram o diagnóstico de covid-19 não eram vacinadas, e uma porcentagem ainda maior (mais de 80%) estava presente entre aqueles hospitalizados. Em metanálise de Søndergaard et al. (2023)⁹², os estudos que utilizaram vacinas inativadas foram excluídos, a resposta sorológica combinada aumentou para 91,62% nas 8.053 PVH, e para 92,35% quando se considerou a terceira dose em 1.974 PVH, sendo que a maior idade, a menor contagem de T CD4+ e maiores quantificações de CV-HIV resultaram numa porcentagem mais baixa de produção de anticorpos nesta população. Estes dados enfatizam a importância de priorização da vacinação para esta população.

Exploramos, ainda, se algum marcador bioquímico ou de hemograma poderia se associar à gravidade das infecções respiratórias, o que não ocorreu. Porém, ao se comparar a porcentagem de PVH que apresentava resultados dos exames alterados antes e após o quadro agudo das infecções, houve significativo aumento de pessoas com níveis de CPK elevados – aproximadamente o dobro delas apresentaram esta mudança nesta transição. A literatura carece de estudos sobre níveis de CPK aumentados após quadro agudo da covid-19, sendo que as evidências se restringem principalmente a rabdomiólise durante a internação^{93,94}. Embora a rabdomiólise seja mais frequentemente causada por lesões diretas nos músculos, esforço ou imobilização prolongada, a condições também pode ser resultado de infecções diversas⁹⁵. Em análise multivariada realizada por Hashemi et al. (2024)⁹³, o sexo masculino e presença de mialgia na covid-19 aguda, foram alguns dos fatores preditores independentes de rabdomiólise, o que ocorreu em quase 10% dos pacientes hospitalizados. No presente estudo, esta associação não foi investigada, mas merece atenção devido ao predomínio de participantes do sexo

masculino e alto índice de mialgia como queixas da covid-19.

Sobre a sintomatologia, adicionalmente, este estudo buscou obter maior saber a respeito dos sinais clínicos mais intensos na infecção por SARS-CoV-2 ou por OVR em PVH. Nos casos leves, tosse, febre, dor de cabeça, de garganta, mialgia e distúrbios gustativos foram os sintomas mais comuns, sendo que estes dois últimos foram significativamente mais frequentes nos casos de covid-19 do que em outras infecções respiratórias. Já nos casos de hospitalização, os sintomas mais observados foram tosse, febre, dispneia, saturação baixa e dor de garganta, sem diferença para os casos SARS-CoV-2 positivos ou negativos. Em pesquisa de Sun et al. (2023)⁹⁴, febre, tosse, dor no peito e fadiga foram os sintomas mais relatados por PVH com covid-19, sendo que as PVH virgens de tratamento manifestam sintomas clínicos mais intensos e tiveram períodos mais prolongados para eliminação viral em comparação com as PVH sob terapia. De forma convergente, febre, tosse, diarreia e fadiga também foram os sintomas mais recorrentes, em meta-análise recente de Alam et al. (2024)⁸⁹ que incluiu 13 estudos e mais de 14 mil PVH e, do mesmo modo, a conclusão destes autores foi que a prevalência de PVH contrair covid-19 é baixa e os sintomas muitas vezes assemelham-se aos da população em geral, apresentando predominantemente formas mais leves da doença. Entretanto, o uso de TARV em PVH esteve associado com redução de casos graves e menores taxas de mortalidade por covid-19 também nesse estudo⁸⁹ o que reforça a indicação imediata da TARV em cenário pandêmico.

Um dos principais achados deste estudo está relacionado com as condições pós-covid nas PVH. Diversas análises sobre a condições pós-covid têm revelado que esta é uma condição multifacetada e de difícil definição, especialmente em populações com comorbidades pré-existentes como as PVH e, aqui, encontramos que um terço das PVH estudadas apresentaram condições pós-covid. Este resultado se assemelha à frequência encontrada na população geral, no entanto, Barth et al.⁶⁵ encontraram uma frequência de 46% neste número. Peluso e Antar⁶³ haviam demonstrado em 2022 que PVH possuem 4,01 vezes mais chances de apresentar

condições pós-covid, em um modelo que controlou o tempo desde a infecção, a hospitalização e a idade. Mas, de modo diferente, nosso estudo não encontrou maior incidência nesta população, e foram considerados aqui, casos leves, moderados e graves de Covid-19 aguda. Apesar disso, estes autores⁶³ enfatizaram que as PVH podem sim, ter um risco elevado de sofrer de condições pós-covid, e embora os mecanismos que contribuem para este cenário não sejam ainda totalmente compreendidos, há vários fatores demográficos e clínicos que podem tornar as PVH vulneráveis ao desenvolvimento da síndrome. Recentemente, Agrawal et al.⁹⁶ em 2024 reportaram que as PVH enfrentam um risco maior de desenvolver condições pós-covid devido a alterações na microbiota intestinal e às desregulações metabólicas presentes, incluindo o aumento do catabolismo do triptofano que promove a redução da serotonina e danos neurológicos. Portanto, sabendo que esta população possui maior inflamação basal, as condições pós-covid devem ser analisadas com cautela.

Em nosso estudo, não houve associação entre os parâmetros do HIV e a ocorrência ou intensidade da síndrome, resultados semelhantes aos de Pujari et al.⁹⁷, que também não observaram esta associação com a contagem de células T CD4+, carga viral, dados demográficos ou comorbidades, sendo que estes autores também não compararam PVH com indivíduos HIV-negativos.

Curiosamente, o único fator de risco encontrado no presente estudo foi pertencer ao sexo feminino, dado em consonância com a literatura, que sugere que a maioria dos pacientes com as condições pós-covid são relativamente jovens e predominantemente do sexo feminino⁵³. Luthfi Adillah et al.⁹⁸ observaram que apenas a atividade física e a saturação de oxigênio foram fatores independentes relacionados a gravidade de sintomas pós-covid nesta população.

Os principais sintomas persistentes, mesmo em PVH, geralmente incluem fadiga intensa, fraqueza muscular, indisposição, dor nas articulações, cefaleia, dificuldade de concentração, problemas de memória, distúrbios do sono, além de distúrbios respiratórios^{65,99-101}, o que

também se assemelha aos resultados encontrados aqui. Em nosso estudo, não incluímos pessoas que não vivem com o HIV, entretanto, Peluso e Antar⁶³ comparando esta população com as PVH, verificaram que estas últimas relataram mais sintomas de condições pós-covid em geral, e esta evidência foi associada aos elevados níveis de marcadores de ativação imunológica. Franco et al.⁷¹ encontraram um aumento no comparecimento a consultas ambulatoriais e internações hospitalares covid-19 na da população geral, sendo que estas evidências também mostraram um aumento na incidência de uma ampla variedade de diagnósticos metabólicos, cardiovasculares, neurológicos, respiratórios, hematológicos e outros diagnósticos incidentes.

Ademais, autores sugerem que a prevalência das condições pós-covid entre pessoas infectadas durante a onda Ômicron foi menor do que entre aquelas infectadas em ondas anteriores dominadas pelas variantes Delta e Alfa¹⁰². Yendewa et al.⁶⁶ apontaram que a onda pré-delta foi a mais incidente para o desenvolvimento de condições pós-covid em PVH. Em nosso estudo, apenas um participante com condição pós-covid foi diagnosticado durante a onda da Ômicron (dados não demonstrados) e, para o restante, houve porcentagens parecidas de pessoas que tiveram Covid-19 aguda durante a onda Alfa e a Delta. Sabe-se também que a vacinação é um outro fator importante para a menor incidência de condições pós-covid^{63,66, 87}. No presente estudo, entre aqueles que relataram condições pós-covid, apenas metade eram vacinados (dados não demonstrados). Ou seja, não apenas devido ao aumento do risco de complicações graves causadas pelo SARS-CoV-2, mas também na influência na cronicidade da doença e estabelecimento de condições pós-covid, é essencial que os prestadores de cuidados de saúde e os próprios pacientes e sociedade em geral, compreendam plenamente o nível de proteção oferecido pelas vacinas contra a covid-19.

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi afetada pela pandemia de covid-19 devido à falta de conexão social em momentos de quarentena, estresse financeiro e problemas de saúde física ou mental decorrentes dos constantes anseios que se perpetuavam,

especialmente nos dois primeiros anos. A pandemia impactou negativamente diversos grupos, especialmente os vulneráveis, como as PVH¹⁰³. Embora esta situação esteja melhorando com os avanços em tratamento e profilaxia, muitos apresentaram sequelas duradouras e queixas constantes – especialmente problemas de sono, memória, ansiedade, falta de ar e fadiga acentuada⁹⁸. A ansiedade pode surgir, ainda, devido à incerteza em relação ao prognóstico e tratamento, à falta de reconhecimento da síndrome e de apoios adequados, e até à ausência de confirmação laboratorial da infecção pelo SARS-CoV-2^{95,100}. Carlile et al.⁷⁰ mostraram que, na população geral, a pontuação média do EQ-5D para aqueles que relataram condição pós-covid foi de 0,49 em comparação com 0,71 entre aqueles sem sequelas sendo que as deficiências relatadas e o número de comorbidades diagnosticadas também foram associados a uma menor qualidade de vida.

Para uma análise mais detalhada dos impactos físicos e psicológicos das condições pós-covid em PVH, dois questionários foram aplicados aos participantes do estudo, e se verificou que houve uma piora superior a 25% na qualidade de vida dos acometidos e influência no grau de dependência que estas pessoas passaram a requerer após o quadro agudo. Em outro estudo brasileiro¹⁰¹ sobre qualidade de vida em pessoas com condições pós-covid, se verificou que 50% delas relataram piora nas condições de saúde, em relação ao período anterior ao episódio de Covid-19. Complicações em níveis extremos, utilizando a ferramenta EQ-VAS, evidenciaram que as queixas mais frequentes foram ansiedade e depressão¹⁰¹, o que também foi observado em nosso estudo. Amboise et al.¹⁰³ também verificaram que a QVRS em PVH estava prejudicada pós-covid, particularmente na dimensão mental e cognitiva.

Neste sentido, Barth et al.⁶⁵ também encontraram impactos significativos na qualidade de vida entre as PVH com condições pós-covid, que relataram consistentemente maiores limitações nas atividades diárias em comparação com aqueles sem condições pós-covid, e incluía dificuldades para atividades vigorosas ou moderadas; levantar ou carregar mantimentos;

subir vários lances de escada; subir um lance de escada; curvar-se, ajoelhar-se ou inclinar-se; caminhar mais de uma milha; e caminhar vários quarteirões. Em nosso estudo, também houve comprometimento no desenvolvimento destas atividades, e, além disso, mais de 15% passaram a ter maior grau de dependência para execução de tarefas cotidianas, incluindo a supervisão de terceiros em algumas atividades básicas. A memória prejudicada e o cansaço físico foram muito relatados, o que vai de encontro com um achado de Goulart et al.¹⁰⁴ em PVH que, mesmo após dois anos da infecção por covid-19, ainda apresentam piora na função pulmonar, afetando sua capacidade funcional, sugerindo que intervenções de reabilitação cardiorrespiratória e motora são essenciais para esses indivíduos. E, considerando que a população estudada foi relativamente pequena, este é um impacto considerável e que merece atenção, pois intervenções podem melhorar a situação de saúde destas pessoas. Por exemplo, para a perda de memória e de atenção, talvez a aplicação de técnicas e treinos de estimulação e reabilitação cognitivas, poderia resultar em uma melhora na conectividade neural e atenuar o quadro e queixas¹⁰⁵.

Em contextos clínicos de HIV, o monitoramento contínuo dos sintomas persistentes da covid-19 é recomendável, dada a alta prevalência de condições pós-covid-19 nessa população e os impactos associados nas atividades da vida diária. O gerenciamento e o tratamento dos sintomas das condições pós-covid provavelmente teriam um impacto positivo na qualidade de vida das PVH com condições pós-covid⁶⁵.

Apesar deste estudo possuir algumas limitações, como seu caráter observacional, retrospectivo e transversal, além de dados coletados de uma coorte de centro único e número amostral reduzido, os resultados encontrados aqui poderão fornecer respostas contributivas no desenvolvimento / atualização de protocolos para tratamento da síndrome, especialmente ao SUS, visando manejo no controle de sintomas e de complicações para a promoção de melhor qualidade de vida às PVH. Além disso, é de suma importância a disseminação das informações tidas aqui, para as PVH, considerando que um melhor entendimento sobre a temática também

é fundamental para poder alertar esta população sobre como identificar a condição, onde encontrar auxílio e tratamento, e de que maneira este quadro extenuante pode ser minimizado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificamos neste estudo que a incidência de PVH que testaram positivo para SARS-CoV-2 e apresentaram sintomas leves, moderados ou graves tiveram um desfecho semelhante ao da população geral conforme a literatura, bem como aos casos de síndromes gripais e SRAG não covid-19 incluídos neste estudo. Entretanto, mais óbitos ocorreram no primeiro grupo, mostrando a gravidade do vírus SARS-CoV-2 frente a outros patógenos virais. Mialgia e distúrbios gustativos relatados pelo grupo covid foram os sintomas que se diferenciaram das infecções não covid, o que ocorreu apenas nos casos leves. Casos moderados e graves não se mostraram diferentes em relação a sintomatologia. Estar sob TARV e ter altas contagens e nadir de TCD4+ foram fatores associados ao melhor prognóstico, mas, utilizando regressão logística, o único fator de risco para óbito foi a idade mais avançada, sendo que estes dados também são condizentes com os encontrados na literatura. Um outro achado foi a maior frequência de PVH com resultado de CPK alterado / elevado, após o quadro agudo da covid-19, fato que merece um esclarecimento, através de estudos amplos e com metodologia direcionada a esta investigação. Considerando a gama imensa de fatores externos e contextuais que podem predispor o agravamento da covid-19 e de outras doenças nas PVH, há necessidade de ampla e complexa avaliação, ao invés de focar apenas na infecção por HIV como um fator determinante para pior prognóstico da covid-19. Isso pode ajudar a direcionar políticas e intervenções de saúde pública que abordem essas desigualdades e melhorem os resultados para essa população.

As condições pós-covid ocorreram em um terço das PVH, sendo o sexo feminino, o único fator de risco encontrado para a ocorrência desta condição. As queixas mais comuns

relacionadas foram cansaço exacerbado, memória prejudicada, tosse recorrente e sintomas de ansiedade e depressão, sendo que alguns participantes passaram a necessitar de ajuda de terceiros para realizar atividades cotidianas, o que refletiu em substancial piora na qualidade de vida (escore 25% pior). As ferramentas utilizadas aqui, contribuíram para uma interpretação mais precisa de algumas questões físicas e psíquicas relacionadas à condição, o que pode ajudar a delinear melhor os desafios enfrentados por essa população. Uma maior coorte, definições aprimoradas de caso e outras ferramentas de diagnóstico padronizadas auxiliarão ainda mais na identificação de subgrupos de pacientes com condições pós-covid que precisam de diferentes níveis de tratamento e suporte. Isso facilitará a compreensão dos mecanismos da doença, o planejamento de ensaios clínicos, e a melhoria dos serviços para os afetados, incluindo orientação estratégica de manejo e suporte adequados e especialmente com foco em recomendações de intervenções que promovam melhorias na saúde física e mental desta população.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Department of Health & Human Services and Minority HIV/AIDS: The Global HIV/AIDS Epidemic. 2020. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>. Acesso em 28/12/2023.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>. Acesso em 05/04/2024.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Notícias 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/novembro/brasil-registra-queda-de-obitos-por-aids-mas-doenca-ainda-mata-mais-pessoas-negras-do-que-brancas>. Acesso em 14/04/2024.
4. Van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins*. 2022; 14(2):138. doi: 10.3390/toxins14020138.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 1: Tratamento. 2023. Disponível em: <https://infectologia.org.br/wpcontent/uploads/2023/10/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMdulo1Tratamento.pdf>. Acesso em 06/04/2024.
6. Masenga SK, Elijovich F, Koethe JR, Hamooya BM, Heimbürger DC, Munsaka SM, Laffer CL, Kirabo A. Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Sep 3;22(10):78. doi: 10.1007/s11906-020-01089-3.
7. Tasca KI, et al. Contributory role of ART in the development of non-AIDS comorbidities in asymptomatic PLWHA. *J Appl Biomed* 2021; 19(1):73-82. doi: 10.32725/jab.2021.002.
8. Hsu DC, et al. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. *AIDS Res Ther* 2013. doi: 10.1186/1742-6405-10-29.

9. Guaraldi G, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120–6. doi: 10.1093/cid/cir627.
10. Rodés, Berta et al. “Ageing with HIV: Challenges and biomarkers.” *EBioMedicine* vol. 77 (2022): 103896. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103896
11. He, Yucong et al. “Viral respiratory infections in a rapidly changing climate: the need to prepare for the next pandemic.” *EBioMedicine* vol. 93 (2023): 104593. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104593
12. Troeger C., Blacker B., Khalil I.A., et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
13. Baker R.E., Mahmud A.S., Miller I.F., et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(4):193–205. doi: 10.1038/s41579-021-00639-z.
14. García-Arroyo L., Prim N., Del Cuerpo M., et al. Prevalence and seasonality of viral respiratory infections in a temperate climate region: a 24-year study (1997-2020) *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(4):756–766. doi: 10.1111/irv.12972.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de tratamento de influenza: 2015. Disponível em: https://www.caism.unicamp.br/PDF/INFLUENZA_PROTOCOLO_2015.pdf. Acesso em 27/12/2021.
16. Nunes-Silva C, Vilarés AT, Schweitzer V, et al. Non-COVID-19 respiratory viral infection. *Breathe* 2022; 18: 210151. doi: 10.1183/20734735.0151-2021.
17. Pan American Health Organization (PAHO). Influenza, SARS-CoV-2, RSV and other respiratory viroses. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/influenza-sars-cov-2-rsv-and-other-respiratory-viruses>. Acesso em 14/04/2024.

18. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
19. Silveira MB, Oliveira DL, Silva NM, Finotti A, Pereira LA, Marique EJC. Perfil dos casos de síndrome respiratória aguda grave obtidos por um laboratório de referência em saúde pública. *Research, Society and Development*, 2021; 10(6):e51710616056. doi: 10.33448/rsd-v10i6.16056.
20. Araujo KLR, Aquino EC, Silva LLS, Ternes YMF. Factors associated with Severe Acute Respiratory Syndrome in a Brazilian central region. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 2020;25. doi: 10.1590/1413-812320202510.2.26802020.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2018. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf. Acesso em 22/01/2022.
22. Infogripe, Boletim Fiocruz, nº13. 2024. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u91/resumo_infogripe_2024_13.pdf. Acesso em 14/04/2024.
23. Ward, P. COVID-19/SARS-CoV-2 Pandemic. 2020. Disponível em: <https://www.fpm.org.uk/blog/covid-19-sars-cov-2-pandemic/>. Acesso em 15/04/2024.
24. Centers for Disease Control and Prevention. United States Covid-19 cases, deaths and laboratory testing (NAATs) by State, Territory and Jurisdiction. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. Acesso em: 27/12/2021.
25. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. Covid-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 2020; 13(12):1833-1839. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305943?via%20ihub>. Acesso em: 28/12/2021.

26. Stratton, Charles W et al. "Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease." *Journal of medical virology* vol. 93,3 (2021): 1320-1342. doi:10.1002/jmv.26610
27. CDC. Doença coronavírus 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. Acesso em 28/12/2021. 31.
28. Khalili, Malahat et al. "Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *Epidemiology and infection* vol. 148 e130. 29 Jun. 2020, doi:10.1017/S0950268820001430.
29. Zhou, Fei et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *Lancet (London, England)* vol. 395,10229 (2020): 1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
30. Trougakos, IP, Stamatelopoulos, K., Terpos, E. *et al.* Insights sobre o ciclo de vida do SARS-CoV-2, fisiopatologia e tratamentos racionalizados que visam as complicações clínicas da COVID-19. *J Biomed Sci* 28, 9 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>
31. OMS Covid-19 Dashboard, 2024. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>. Acesso em: 15/04/2024.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus Brasil. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 14/04/2024.
33. Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin. Infect Dis.* 2009;37(7):929-932. doi: 10.1086/377612.

34. Cooper TJ, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV medicine* 2020; 21(9):567-77. doi: 10.1111/hiv.12911.
35. Huang J, et al. Epidemiological, virological and serological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in people living with human immunodeficiency virus in Wuhan: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1186.
36. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Reply to comments on 'Co-infection of SARS – CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China'. *J Med Virol*, 2020;92(9):1417-1418. doi: 10.1002/jmv.25838.
37. Franquet T, Domingo P. Pulmonary Infections in People Living with HIV. *Radiol Clin North Am.* 2022 May;60(3):507-520. doi: 10.1016/j.rcl.2022.01.008. PMID: 35534134.)
38. Filho, C. A. B. da S., da Silva, A. P. S. P. B., & da Silva, R. L. B. (2022). Repercussões Da Covid-19 Em Indivíduos Infectados Com Hiv/Aids. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102151. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102151>)
39. Wang Y, Xie Y, Hu S, Ai W, Tao Y, Tang H, Jing F, Tang W. Systematic Review and Meta-Analyses of The Interaction Between HIV Infection And COVID-19: Two Years' Evidence Summary. *Front Immunol.* 2022 May 10;13:864838. doi: 10.3389/fimmu.2022.864838. PMID: 35619709; PMCID: PMC9128408.)
40. Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):6283. Published 2021 Mar 18. doi:10.1038/s41598-021-85359-3)
41. Dandachi D, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 73(7):e1964-72. doi: 10.1093/cid/ciaa133
42. Brown LB, Spinelli MA, Gandhi M. A interação entre HIV e COVID-19: resumo dos dados e respostas até o momento. *Current Opinion in HIV and Aids.* 2021; 16(1):63-73. doi: 10.1097/COH.0000000000000659.

43. Stoeckle K, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(8):ofaa327. doi: 10.1093/ofid/ofaa327
44. Alam A, Soeroto AA, Susilohadi RA, Chandra LA. Severity of COVID-19 manifestations in HIV patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024; 28(6):2569-2583. doi: 10.26355/eurev_202403_35763
45. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother, ASM Journals*, 2020; 64(5). doi: 10.1128/aac.00399-20e00399-20.
46. (Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
47. Yang X, Zhang J, Liu Z, Chen S, Olatosi B, Poland GA, Weissman S, Li X. COVID-19 breakthrough infections among people living with and without HIV: A statewide cohort analysis. *Int J Infect Dis*. 2024;139:21-27. doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.029
48. Shah W, et al. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit Med J* 2021; 372(136). doi: 10.1136/bmj.n136.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Atualizações Acerca das “Condições Pós-Covid” no Âmbito do Ministério da Saúde - Nota Técnica n.º 57/2023 – DGIP/SE/MS, 2023. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nota_tecnica_n57_atualizacoes_condicoes_poscovid.pdf. Acesso em 20/07/2024
50. Carfì A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.
51. López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Social Science Research Network*; 2021. doi:10.2139/ssrn.3769978.

52. 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;226(9):1593-1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136
53. Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, Kuang F, Li B, Su S. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(3):328-335. doi: 10.1016/j.cmi.2023.10.016.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Manual para avaliação e manejo de condições pós-covid na Atenção Primária à Saúde / Ministério da Saúde, UFRS, 2022. 49 p
55. Tale S, et al. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM* 2020; 113:837–8. doi: 10.1093/qjmed/hcaa255
56. Koumpa FS, et al. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13:e238419. doi: 10.1136/bcr-2020-238419
57. Ortelli P, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci* 2021; 420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271
58. Gautret P, et al. Natural history of COVID-19 and the therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16:1159–84. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640
59. König MF, et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest*; 2020;130:3345-7. doi: 10.1172/JCI139642
60. Alpert O, et al. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines—Two case reports. *Brain Behav Immun Health* 2020;9:100173. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100173
61. Sathish T, et al. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab* 2021; 47:101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
62. Opsteen S, Fram T, Long D, Erdmann N. 464 Chronic HIV infection influences the

- immune response during acute COVID-19 and long COVID. *Journal of Clinical and Translational Science*. 2023;7(s1):136-136. doi:10.1017/cts.2023.484
63. Peluso MJ, Antar AAR. Long COVID in people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023 May 1;18(3):126-134. doi: 10.1097/COH.0000000000000789. Epub 2023 Mar 20. PMID: 37144614; PMCID: PMC10167544.
 64. Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L, Leoni D, Castelli E, Lo Menzo S, Gardin S, Putaggio C, Brundu M, Garzotto P, Cattelan AM. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral Treatment and with Undetectable HIV RNA. *Viruses*. 2022 Feb 28;14(3):493. doi: 10.3390/v14030493. PMID: 35336900; PMCID: PMC8954437.
 65. Barth S, Kulie P, Monroe A, Horberg M, Castel A; DC Cohort Executive Committee. Prevalence and risk factors for post-COVID conditions of COVID-19 among persons with HIV in Washington, DC. *AIDS Care*. 2024 Jun 11:1-11. doi: 10.1080/09540121.2024.2357811. Epub ahead of print. PMID: 38861652.
 66. Yendewa GA, Perez JA, Patil N, McComsey GA. Associations between post-acute sequelae of SARS-CoV-2, COVID-19 vaccination and HIV infection: a United States cohort study. *Front Immunol*. 2024 Jan 22;15:1297195. doi: 10.3389/fimmu.2024.1297195. PMID: 38318191; PMCID: PMC10838972.
 67. Chikopela T, Mwesigwa N, Masenga SK, Kirabo A, Shibao CA. The Interplay of HIV and Long COVID in Sub-Saharan Africa: Mechanisms of Endothelial Dysfunction. *Curr Cardiol Rep*. 2024 Jul 3. doi: 10.1007/s11886-024-02087-6. Epub ahead of print. PMID: 38958890.
 68. Pedro Azambuja, Leonardo SL Bastos, Amanda A. Batista-da-Silva, Grazielle Viana Ramos, Pedro Kurtz, Carolina MC Dias, et al. Prevalence, risk factors, and impact of long COVID in a socially vulnerable community in Brazil: a prospective cohort study Publicado: 17 de julho de 2024 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100839>.
 69. Seighali, N., Abdollahi, A., Shafiee, A. *et al*. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **24**, 105 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05481-6>

70. Carlile O, Briggs A, Henderson AD, et al. Impact of long COVID on health-related quality-of-life: an OpenSAFELY population cohort study using patient-reported outcome measures (OpenPROMPT). *Lancet Reg Health Eur*. 2024;40:100908. Published 2024 Apr 24. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100908
71. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100186. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100186
72. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001494. Published 2020 Jul 2. doi:10.1183/13993003.01494-2020
73. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA dos, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev bras epidemiol*. 2013;16(4):889-897. doi:10.1590/S1415-790X2013000400009.
74. Silva GA da, Schoeller SD, Gelbcke FL, Carvalho ZMF de, Silva EM de JP da. Avaliação funcional de pessoas com lesão medular: utilização da escala de independência funcional - MIF. *Texto contexto - enferm*. 2012;21(4):929-936. doi:10.1590/S0104-0707201200040002.
75. Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):6283. Published 2021 Mar 18. doi:10.1038/s41598-021-85359-3
76. Franquet T, Domingo P. Pulmonary Infections in People Living with HIV. *Radiol Clin North Am*. 2022 May;60(3):507-520. doi: 10.1016/j.rcl.2022.01.008. PMID: 35534134.
77. Manzoni de Sá F, Santos E JL, Lima RBH, et al. Perfil clínico e epidemiológico de pessoas vivendo com HIV/AIDS internadas com suspeita de COVID-19. *Research, Society and Development*, 2023; 12(3):e2812340256. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40256>.

78. Boon H, Meinders AJ, van Hannen EJ, Tersmette M, Schaftenaar E. Comparative analysis of mortality in patients admitted with an infection with influenza A/B virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, metapneumovirus or SARS-CoV-2. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024 Jan 18;18(1):e13237. doi: 10.1111/irv.13237. PMID: 38249443; PMCID: PMC10796251.
79. Nasrullah A, et al. A case of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma in a patient with COVID-19—A brief review of HIV-COVID Co-infection and its Therapeutic challenges!. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2021; 34: 101524.24.
80. Farinacci D, et al. People living with HIV in the COVID-19 era: a case report. *AIDS research and human retroviruses*, 2021; 37(4): 253-254.
81. Nomah DK, Reyes-Urueña J, Llibre JM, Ambrosioni J, Ganem FS, Miró JM, Casabona J. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022 Feb;19(1):17-25. doi: 10.1007/s11904-021-00596-5. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113346; PMCID: PMC8810339.
82. Guo S, Zhang J, Yang X, Weissman S, Olatosi B, Patel RC, Li X; N3C Consortium. Impact of HIV on COVID-19 Outcomes: A Propensity Score Matching Analysis with Varying Age Differences. *AIDS Behav*. 2023 Jun 8:1–12. doi: 10.1007/s10461-023-04088-y. Epub ahead of print. PMID: 37289345; PMCID: PMC10249542.
83. Abrams, E. M., & Szeffler, S. J. (2020). COVID-19 and the impact of social determinants of health. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(7), 659–661. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30234-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30234-4)
84. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes in patients with severe COVID-19 registered in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium WHO clinical characterisation protocol: a prospective, multinational, multicentre, observational study. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00552-2021. Published 2022 Feb 14. doi:10.1183/23120541.00552-202
85. Karim F, Gazy I, Cele S, et al. HIV status alters disease severity and immune cell responses in Beta variant SARS-CoV-2 infection wave. *Elife*. 2021;10:e67397.

Published 2021 Oct 5. doi:10.7554/eLife.67397.

86. Shrestha MR, Basnet A, Tamang B, Khadka S, Maharjan R, Maharjan R, Chand AB, Thapa S, Rai SK. Analysis of altered level of blood-based biomarkers in prognosis of COVID-19 patients. *PLoS One*. 2023 Aug 4;18(8):e0287117. doi: 10.1371/journal.pone.0287117. PMID: 37540679; PMCID: PMC10403103.
87. 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;34(13):F3-F8. doi:10.1097/QAD.0000000000002666.
88. Venturas J, Zamparini J, Shaddock E, Stacey S, Murray L, Richards GA, Kalla I, Mahomed A, Mohamed F, Mer M, Maposa I, Feldman C. Comparison of outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with COVID-19. *J Infect*. 2021 Aug;83(2):217-227. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.020. Epub 2021 May 26. PMID: 34051225; PMCID: PMC8152212.
89. Alam A, Soeroto AA, Susilohadi RA, Chandra LA. Severity of COVID-19 manifestations in HIV patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(6):2569-2583. doi:10.26355/eurrev_202403_35763.
90. Segata J, Löwy I. Condição pós-covid, a pandemia que não terminou. *Horiz antropol* [Internet]. 2024 Sep;30(70):e700601. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9983e700601>.
91. Alwan NA. The road to addressing Long Covid. *Science*. 2021;373(6554):491-493. doi:10.1126/science.abg7113.
92. Søndergaard MH, Thavarajah JJ, Churchill Henson H, Wejse CM. SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity for people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2024 Jan;25(1):16-37. doi: 10.1111/hiv.13537. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37731375.
93. Hashemi B, Farhangi N, Toloui A, Alavi SNR, Forouzanfar MM, Ramawad HA, Safari S, Yousefifard M. Prevalence and Predictive Factors of Rhabdomyolysis in COVID-19 Patients: A Cross-sectional Study. *Indian J Nephrol*. 2024 Mar-

- Apr;34(2):144-148. doi: 10.4103/ijn.ijn_311_22. Epub 2023 Oct 23. PMID: 38681021; PMCID: PMC11044657.
94. Sun J, Jiang R, Shao Y, Hu J, Zheng Z, Wu L, Liu L, Yang J, Shen Y, Zhang R, Qi T, Sun J, Wang Z, Tang Y, Song W, Xu S, Zhao B, Chen J. Antiretroviral therapy-naïve people living with HIV tend to have more severe symptoms of COVID-19. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Nov 20;136(22):2753-2755. doi: 10.1097/CM9.0000000000002902. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37920969; PMCID: PMC10684135.
 95. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. Published 2020 May 31. doi:10.2340/16501977-2694.
 96. Agrawal P, Giron LB, Singh S, Haw NJ, Goldman AR, Elkaeid M, Macatangay B, Palella FJ, Alcaide ML, Moran CA, Kassaye SG, Erdmann N, Chew KW, Floris-Moore M, Chandran A, Augenbraun MH, Sharma A, Palmer C, Landay AL, Peluso MJ, Keshavarzian A, Brown TT, Tien PC, Abdel-Mohsen M. Pre-pandemic Metabolic Correlates of COVID-19 Severity and Long COVID Incidence in People Living with HIV. *J Infect Dis*. 2024 Jul 16;jiae362. doi: 10.1093/infdis/jiae362. Epub ahead of print. PMID: 39011957.
 97. Pujari S, Gaikwad S, Chitalikar A, Dabhade D, Joshi K, Bele V. Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: An observational study. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Sep;9(3):1037-1043. doi: 10.1002/iid3.467. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34078004; PMCID: PMC8239760.
 98. Luthfi Adillah M, Yona S, Edison C. The relationship between quality of sleep and physical activity with level of symptom severity post-COVID-19 among HIV/AIDS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 Apr;28(7):2955-2959. doi: 10.26355/eurrev_202404_35926. PMID: 38639531.
 99. Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, Atherton H, Blane DN, Chew-Graham CA. Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open*. 2020;4(5):bjgpopen20X101143. Published 2020 Dec 15.

doi:10.3399/bjgpopen20X101143.

100. Ramos Jr. AN. Desafios da COVID longa no Brasil: uma agenda inacabada para o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2024;40(2):e00008724. doi:10.1590/0102-311XPT008724.
101. de Oliveira JF, de Ávila RE, de Oliveira NR, da Cunha Severino Sampaio N, Botelho M, Gonçalves FA, Neto CJF, de Almeida Milagres AC, Gomes TCC, Pereira TL, de Souza RP, Molina I. Persistent symptoms, quality of life, and risk factors in long COVID: a cross-sectional study of hospitalized patients in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2022 Sep;122:1044-1051. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.063. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35908724; PMCID: PMC9330427.
102. Jassat W, Mudara C, Vika C, et al. A cohort study of post-COVID-19 condition across the Beta, Delta, and Omicron waves in South Africa: 6-month follow-up of hospitalized and nonhospitalized participants. *Int J Infect Dis*. 2023;128:102-111. doi:10.1016/j.ijid.2022.12.036.
103. Amboise, Y., Yaya, I., Yombo-Kokule, L. et al. Perceived health-related quality of life in people living with HIV co-infected with SARS-CoV-2 in France. *Qual Life Res* (2024). <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03701-4>.
104. Goulart CL, Rezende AG, Valente J, Maia da Silva B, Suemi Sato Barros do Amaral CM, Peixoto Tinoco Arêas G, Fonseca de Almeida F. Functional Status, Quality of Life and Lung Function of People Living With HIV With Post-acute COVID-19 Sequelae After 2 Years of Acute Disease: A Descriptive Study in the Western Brazilian Amazon, Brazil (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:A6471.
105. Spinelli MA, Jones BLH, Gandhi M. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022;19(5):425-432. doi:10.1007/s11904-022-00618-w.

8. ANEXOS

ANEXO 1 - Questionários Padronizados Utilizados no Estudo

ANEXO 2 – Aprovação e Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

Coleta de Dados – CovidLonga

1. Iniciais do Paciente

2. Idade

3. Sexo Biológico

Marcar apenas uma oval.

☐ Masculino

☐ Feminino

4. Escolaridade - Até que serie a senhor(a) estudou?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sem estudos

☐ Fundamental

☐ Médio

☐ Superior

Hábitos de Vida

5. Praticava de Atividade Física Regular

Marcar apenas uma oval.

☐ Não, pular para questão 9

☐ Sim

6. Se sim, qual atividade?

Marque todas que se aplicam.

☐ Caminhada

☐ Corrida

☐ Esportes de quadra (futebol, handbol, volei, basquete, tenis,

☐ beachtenis)Natação

☐ Crossfit

☐ Musculação

☐ Outro: _____

7. Qual a frequência?

Marcar apenas uma oval.

☐ 1 a 2 dias por semana

☐ 3 a 4 dias por semana

☐ 5 a 7 dias por semana

8. Você considera leve, moderado ou intenso?

Marcar apenas uma oval.

☐ Intenso

☐ Moderado

☐ Leve

9. Você consumia álcool?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não, pular para questão 11
☐ Sim

10. Se sim, qual a frequência?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1 a 2 dias por semana
☐ 3 a 4 dias por semana (Pouco)
☐ 3 a 4 dias por semana (Muito)
☐ 5 a 7 dias por semana (Pouco)
☐ 5 a 7 dias por semana (Muito)
☐ Socialmente

11. Consumo de Tabaco e/ou outras drogas?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não, pular para questão 13
☐ Sim, Tabaco
☐ Sim, Maconha
☐ Sim, Outras

12. Se sim, qual a frequência?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1 a 2 dias por semana
☐ 3 a 4 dias por semana
☐ 5 a 7 dias por semana
☐ Socialmente

13. Tomava algum suplemento vitamínico todo dia?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não
☐ Sim

14. Se sim, qual?

15. Toma outros remédios?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

16. Se sim quais?

17. Tem alguma doença de base?

Marque todas que se aplicam.

- ☐ Doença Respiratória
- ☐ Doença Cardíaca
- ☐ Diabetes Mellitus
- ☐ Hipertensão Arterial Sistêmica
- ☐ Doença Renal Crônica - Estágio 3, 4, 5
- ☐ Imunosupressão
- ☐ Gestante
- ☐ Puérpera (45 dias pós parto)
- ☐ Alteração Cromossômica ou Fragilidade Imunológica
- ☐ Obesidade
- ☐ Problemas na tireóide
- ☐ Outro:

Dados Clínicos Covid-19

18. Data do Diagnóstico de Covid-19

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

19. Quantas vezes você teve Covid-19?

20. Sinais e Sintomas Apresentados

Marque todas que se aplicam.

- ☐ Assintomático
- ☐ Tosse
- ☐ Febre
- ☐ Falta de ar
- ☐ Perda de Olfato
- ☐ Perda de
- ☐ PaladarCalafrios
- ☐ Mialgia
- ☐ Coriza
- ☐ Diarreia
- ☐ Vômito
- ☐ Dor de cabeça
- ☐ Dor de garganta
- ☐ Outro:

21. Duração dos sintomas

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Assintomático
- ☐ até 15 dias (período de isolamento social)
- ☐ de 15 à 30 dias
- ☐ mais de 30 dias após o início da doença

22. Necessidade de Hospitalização?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não
- ☐ Sim

Covid Longa

Sintomas persistentes após a Covid-19 segundo o CDC
(<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>)

23. Após os 3 meses da Covid você se sente mais cansado que antes?

Marcar apenas uma oval.

☐ Não
☐ Sim

24. Tem mais dificuldade para respirar, teve tosse ou dor no peito?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim
☐ Não

25. Sobre a memória, tem mais dificuldade de se concentrar isso piorou?

Marcar apenas uma oval.

☐ Não
☐ Sim

26. E ansiedade, depressão e insônia pioraram?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim
☐ Não
☐

27. Tem mais dores de cabeça ou tontura depois da Covid?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim
☐ Não

28. Percebeu alterações no gosto ou cheiros das comidas?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim
☐ Não

29. E dor no estômago, diarreia ou (alteração no ciclo menstrual) pioraram?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim
☐ Não

30. Teve mais dores no corpo, nas juntas ou apareceu alguma alteração da pele?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim
☐ Não

MIF

31. Você precisa de alguma ajuda para se alimentar, tomar banho, se vestir, se locomover, se comunicar, se lembrar de algo, resolver algum problema?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não, pular para questão 41
- ☐ Sim

32. E para se alimentar?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não (7)
- ☐ Independência modificada com ajuda técnica (6)
- ☐ Supervisão (4)
- ☐ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

33. E para realizar a Higiene Pessoal?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não (7)
- ☐ Independência modificada com ajuda técnica (6)
- ☐ Supervisão (5)
- ☐ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

34. E para se vestir?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não (7)
- ☐ Independência modificada com ajuda técnica (6)
- ☐ Supervisão (5)
- ☐ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

35. Tem controle de urina e fezes?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não, Supervisão (1)
- ☒ Ajuda mínima >75% (2)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (4)
- ☐ Ajuda total >0% (5)

36. Você precisa de ajuda de cadeira de rodas?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não (6)
- ☐ Supervisão (5)
- ☐ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

37. Precisa de ajuda para subir escada?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não (6)
- ☐ Sim Supervisão (5)
- ☒ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

38. Você entende as coisas com facilidade?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não (6)
- ☐ Sim Supervisão (5)
- ☐ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

39. Consegue explicar as coisas de maneira fácil?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim (5)
- ☐ Ajuda mínima >75% (4)
- ☒ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)
- ☐ Outro: _____

40. Você resolve sozinho seus problemas?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim (6)
- ☐ Supervisão (5)
- ☒ Ajuda mínima >75% (4)
- ☐ Ajuda moderada >50% (3)
- ☐ Ajuda máxima >25% (2)
- ☐ Ajuda total >0% (1)

41. Você considera que sua memória esta melhor ou pior depois do Covid?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Melhor
- ☐ Pior
- ☐ Não sei

43. Em geral você considera a sua saúde?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Excelente
- ☐ Muito boa
- ☐ Boa
- ☐ Ruim
- ☐ Muito ruim

44. Comparando sua saúde antes da Covid-19, e hoje como você acha que ela esta?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Melhor
- ☐ A mesma
- ☐ Pior

42. O quanto você precisa de ajuda para se lembrar das coisas ?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Nenhuma ajuda (6)
- ☐ Preciso (5)
- ☐ Ajuda mínima > 75% (4)
- ☐ Ajuda moderada > 50% (3)
- ☐ Ajuda máxima > 25% (2)
- ☐ Ajuda total > 0% (1)

Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.

45. Devido à sua saúde, você tem dificuldade em realizar atividades que exigem muito esforço, como correr e levantar objetos pesados?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito
- ☐ Pouco
- ☐ Não tenho dificuldade

46. E atividades moderadas, como passar aspirador de pó e varrer a casa?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Muito
- ☐ Pouco
- ☐ Não tenho dificuldade, Pular para questão 55

50. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

47. **Você tem dificuldades para** carregar mantimentos

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

51. Andar mais de 10 quarteirões?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

48. Subir uma escada com muitos degraus?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

52. Andar 5 quarteirões?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

49. E com poucos degraus?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

53. Andar um quarteirão?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificuldade muito
- ☐ Sim dificuldade um pouco
- ☐ Não, não dificuldade em modo algum

54. Você tem dificuldade para tomar banho ou vestir-se?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, dificulta muito
☐ Sim dificulta um pouco
☐ Não, não dificulta em modo algum

55. Depois da Covid no trabalho, você diminui a quantidade de tempo que se dedicava e começou a ter que trabalhar menos?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, por motivos físicos
☐ Sim, por motivos mentais
☐ Não

56. Depois da Covid você começou a realizar menos tarefas do que você gostaria?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim, por motivos físicos
☐ Sim, por motivos mentais
☐ Não

57. Você acha que está mais difícil realizar seu trabalho em relacionado a esforços físicos?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

58. Depois da Covid, quando você tem que tomar decisões no trabalho você percebe que está mais difícil? percebe que está mais distraído.

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

59. Depois da Covid, você começou a sentir mais dores no corpo?

Se sim Escala de 1 a 5 onde 1 é leve e 5 muito forte

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não, pular para questão 61
☐ Muito leve (1)
☐ Leve (2)
☐ Moderada (3)
☐ Intenso (4)
☐ Muito Intenso (5)

60. No trabalho ou em casa essa dor interferiu em algo ?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não
☐ Um pouco (1)
☐ Moderadamente (2)
☐ Bastante (3)
☐ Extremamente (4)

61. Depois da Covid, teve alguma mudança nas suas atividades sociais?
Ex: Como mais ou menos vontade de estar com amigos ou família.

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Não
☐ Sim, pouco (1)
☐ Sim, moderadamente (2)
☐ Sim, bastante (3)
☐ Sim, extremamente (4)

Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você depois da Covid-19.

62. Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, energia e feliz?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sempre
☐ As vezes
☐ Nunca

63. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sempre
☐ As vezes
☐ Nunca

64. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou deprimida?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sempre
☐ As vezes
☐ Nunca

65. Quanto tempo você tem se sentido desanimado, cansado ou esgotado?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sempre
☐ As vezes
☐ Nunca

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

66. Entre as pessoas da mesma idade que você, você se considera saudável?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não sei
☐ Não

67. No futuro próximo, você acha que sua saúde pode piorar?

Marcar apenas uma oval.

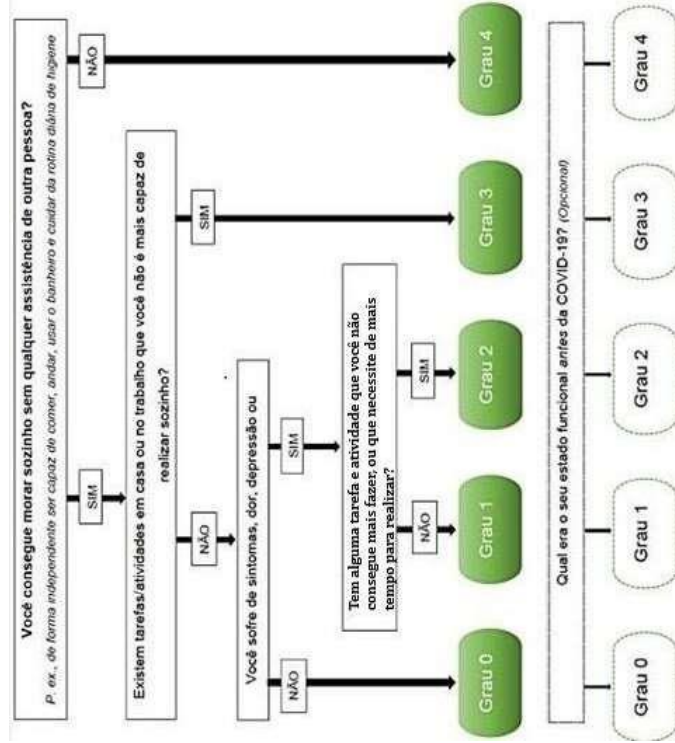
☐ Sim

☐ Não sei

☐ Não

Escala do estado Funcional Pós-Covid-19

Agora vamos saber se seu grau de dependência mudou?



68. Antes da Covid - Pré Covid-19

Marcar apenas uma oval.

☐ Grau 4

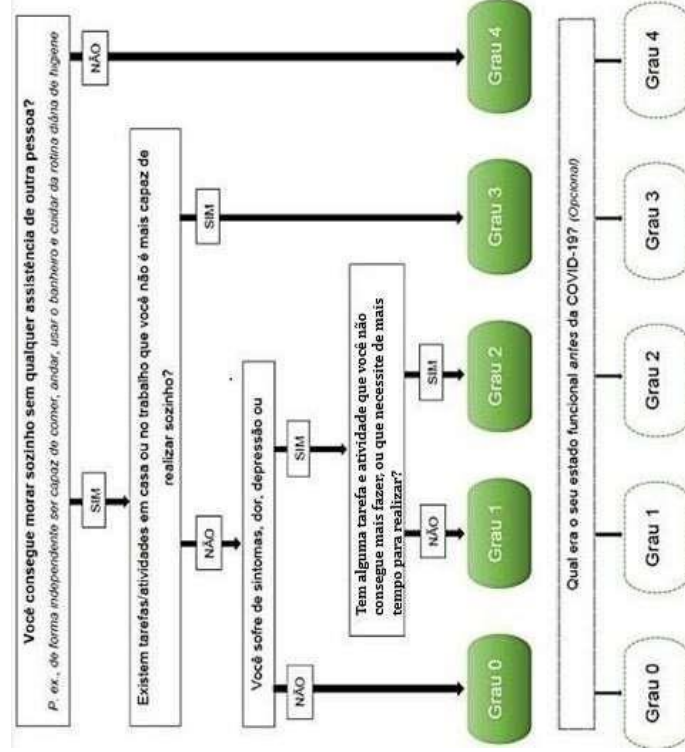
☐ Grau 3

☐ Grau 2

☐ Grau 1

☐ Grau 0

Farei as mesmas perguntas para saber como isso tudo era antes da Covid?



69. Depois da Covid **Pós Covid-19**

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Grau 4
- ☐ Grau 3
- ☐ Grau 2
- ☐ Grau 1
- ☐ Grau 0

70. Classificação da Covid?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Leve/ Não hospitalizado
- ☐ Moderado/ Hospitalização sem suporte de oxigênio invasivo
- ☐ Grave/ Hospitalização com suporte de oxigênio
-

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA COVID-19 EM PESSOAS QUE VIVEM COM O HIV/AIDS: PERFIL DE PREVALÊNCIA, EVOLUÇÃO CLÍNICA, GRAU DE SEVERIDADE, MORTALIDADE E EFETIVIDADE DE DIFERENTES PLATAFORMAS VACINAIS.

Pesquisador: CAMILA GONCALVES ALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59576222.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.486.219

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a incidência da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por SARS-CoV-2 ou outros vírus, a evolução clínica, gravidade da doença, efetividade das vacinas contra a Covid-19, e as diferentes variantes em pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA) sintomáticas e assintomáticas. Serão analisados dados da internação como tempo de hospitalização, necessidade de oxigenoterapia não invasiva ou invasiva, admissão em terapia intensiva (UTI), e tempo de permanência em UTI. As variáveis serão correlacionadas com história clínica, contagens de linfócitos T CD4+ e T CD8+, CV, classes de ARV utilizadas, nadir de T CD4+, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de TARV, idade, sexo, alterações bioquímicas, comorbidades pré-existentes, e infecções por outros patógenos/infecções sexualmente transmissíveis. Adicionalmente, será analisada a eficácia das vacinas contra a Covid-19 (Coronavac, Astrazeneca/Oxford, Pfizer e Janssen) e as variantes virais mais frequentes nessa população.

Trata-se de estudo observacional de coorte retrospectiva, envolvendo cerca de 700 pacientes adultos de ambos os sexos, portadores de HIV/AIDS atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados em Infectologia “Domingues Alves Meira” (SAEI-DAM), no período de fevereiro de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.486.219

2020 a junho de 2022.

Os pesquisadores coletarão dados de prontuários médicos eletrônicos e das plataformas: E-sus notifica - cadastro de quadros gripais; SIVEP-Gripe - informações referente a internação, necessidade de suporte ventilatório, admissão em UTI, ventilação mecânica e óbito; Vacivida - registros da vacina da Covid-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto envolve riscos mínimos.

Benefícios: trazer conhecimento na área em que se insere o projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse na área em que se insere. Estudo observacional e retrospectivo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta as autorizações para a realização do estudo e termos obrigatórios.

Solicita dispensa de TCLE devido os pacientes não estarem em seguimento no serviço, impossibilitando contactá-los.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.486.219

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1912513.pdf	25/05/2022 14:44:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAtualizadoook.pdf	25/05/2022 14:41:37	CAMILA GONCALVES ALVES	Aceito
Outros	anuencia.pdf	17/05/2022 15:09:13	CAMILA GONCALVES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	08/04/2022 12:45:51	CAMILA GONCALVES ALVES	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	AnuenciaHcfmbSipe732022.pdf	08/04/2022 12:45:24	CAMILA GONCALVES	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	04/04/2022 23:43:47	CAMILA GONCALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Junho de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA, CARACTERIZAÇÃO E ANÁLISE DESCRITIVA CLÍNICA DA COVID LONGA NA POPULAÇÃO GERAL E UM PARALELO DA SÍNDROME NAS PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS

Pesquisador: Heloiza Thaís Felipe de Camargo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64338422.9.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.746.065

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

Trata-se de um estudo de coorte que foi infectada com COVID-19, e que tem como finalidade investigar a incidência de Covid longa nessa coorte, avaliando seus principais sintomas, intensidade e duração média fatores de risco associados à Covid, impacto da vacinação e qualidade de vida pós covid.

Os autores descrevem a infecção por SARS-CoV-2 como uma infecção multissistêmica, onde o principal alvo de ligação do vírus são os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presentes em inúmeros tecidos. Descrevem quais os sintomas principais da fase aguda, como fadiga, dispneia, perda do olfato e do paladar, dor no peito, mialgia, distúrbios mentais e do sono, e relatam estudos sobre ação SARS-CoV-2 que identificaram além da disfunção pulmonar, disfunção hepática e renal.

A Covid longa é descrita como “subaguda” na qual os sintomas e as disfunções estão presentes de 4 a 12 semanas e a “Crônica” em que sintomas persistem além das 12 semanas, que não são atribuíveis a outros diagnósticos. Dados dos EUA indicam que 10% dos pacientes apresentam Covid longa crônica, enquanto que no Brasil a proporção parece ser maior sendo as queixas mais comuns, a fadiga, que compromete entre 15 a 87% dos infectados e a dispneia, relatada por 10 a

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

70% das pessoas e que podem permanecer por mais de 3 meses. Covid longa pode acometer ainda, os sistemas: digestório, renal, reprodutivo, respiratório, cardiovascular, nervoso, endócrino, além de disfunções psiquiátricas, alterações sanguíneas e linfáticas, distúrbios visuais ou na pele, desequilíbrio metabólico, entre outros.

Além da coorte selecionada que foi infectada pelo SARS-CoV-2, o estudo incluirá também pacientes que vivem com HIV/AIDS. Os autores relatam que a imunossupressão das pessoas que vivem com o HIV/aids (PVHA) é considerada um fator de risco para a infecção por SARS-CoV-2. Os pesquisadores ressaltam que, ainda não se sabe a incidência da Covid longa na população geral, tampouco na população infectada pelo HIV; também não estão bem estabelecidos o impacto da vacinação e os fatores de risco associados a esta síndrome, e poucas são as análises descritivas desta temática na literatura, bem como a influência na qualidade de vida da população acometida. Justificam assim a realização desse projeto de pesquisa. O estudo será realizado no município de Botucatu e para obtenção dos dados da população serão acessados os sistemas de vigilância epidemiológica E-sus Notifica (Plataforma que compõe o cadastro dos usuários que apresentaram sintomas gripais sugestivos de Covid-19, alimentado periodicamente pelos serviços de saúde da atenção primária, secundária e terciária da assistência (<https://sisaps.saude.gov.br/esus/>), SIVEP-Gripe (sistema onde são notificados os casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) / hospitalizados (<https://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe/login.html?>), Vacivida (Sistema online de registro de pessoas vacinadas no Estado de São Paulo, com data, lote, e quantidade de doses administradas).

Serão coletadas as seguintes informações: dados demográficos, sintomas com as datas de início dos mesmos, data do resultado positivo do exame para SARS-CoV-2, tipo de exame (RT-PCR ou antígeno) e presença ou não de comorbidades.

O estudo sobre Covid longa em pessoas que vivem com HIV/AIDS será realizado com a participação de pacientes atendidas no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM).

Como critério de inclusão, a metodologia do projeto descreve que serão consideradas para o estudo apenas as pessoas, de 18 a 60 anos, que apresentaram ao menos um exame de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 no período de janeiro de 2021 a maio de 2022. A busca de participantes na população em geral (casos de Covid longa identificados) será dada a partir de contato telefônico, cuja informação se encontra disponível nos relatórios do E-SUS e SIVEP-GRIPE do município. E para o Eixo do estudo que será realizado com as PVHA, a busca será realizada entre os pacientes atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia (casos de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Covid longa identificados) também a partir de contato telefônico utilizando dados secundários.

A metodologia descreve que dados serão obtidos dos sistemas de vigilância epidemiológica e serão aplicados questionários diversos aos participantes referentes à tipos de sintomas mais frequentes, sua intensidade média e duração, além de fatores de risco possivelmente associados e indicadores de qualidade de vida, escala do estado funcional pós-Covid e medida de independência funcional. Para participantes PVHA além dos questionários, seus prontuários analisados para coleta de informações clínicas e terapêuticas relacionadas a infecção pelo HIV.

Os pesquisadores afirmam que todos os participantes que ainda tiverem sintomatologia de Covid longa no momento da inclusão, serão acompanhados até o término dos sintomas.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a incidência de Covid longa na população do município de Botucatu, bem como os principais sintomas relatados, intensidade e duração média das queixas, a classificação destas limitações, possíveis fatores de risco associados ao quadro, impacto da vacinação, qualidade de vida pós-covid, medida de independência funcional e escala do estado funcional pós-covid.

De forma paralela, todas estas variáveis também serão avaliadas em PVHA, sendo que, neste grupo específico, será verificada a influência de variáveis clínicas / terapêuticas relacionadas à infecção pelo HIV nos diversos tipos de Covid longa relatados por esta população.

Objetivo Secundário:

Este estudo será dividido em dois eixos. Um deles abrangerá a população total de Botucatu com diagnóstico documentado de SARS-CoV-2 (Eixo 1)

e o outro será composto apenas por PVHA (Eixo 2). Entre os objetivos específicos, propõe-se analisar naqueles que relataram Covid longa:

Eixo 1 e Eixo 2:

- 1) Calcular a incidência de Covid longa nessas duas populações;
- 2) Estabelecer a gravidade da Covid longa, associando os tipos de sintomas e queixas, intensidade, duração e desfecho final (cura, em acompanhamento / com sequelas, óbito);
- 3) Verificar a qualidade de vida pós-covid, medida de independência funcional e escala do estado funcional pós-covid, com devida pontuação de acordo com cada escala proposta;
- 4) Descrever a porcentagem de vacinados nestas condições (com quantidade de doses

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.746.065

descritas e diferentes imunizantes), e associar com a classificação dessas limitações;

- 5) Investigar a influência de fatores sociodemográficos e comportamentais na ocorrência de Covid longa (exemplos: idade, sexo, escolaridade, prática de atividades físicas regulares, uso de tabaco e outras drogas ou álcool, presença de comorbidades e tipos, etc);
- 6) Investigar fatores clínicos relacionados ao quadro agudo de Covid, como tipos de sintomas e classificação da doença (a- leve / não hospitalizado, b- moderada / hospitalização sem suporte de oxigênio invasivo e grave, c- grave / hospitalização com suporte de oxigênio invasivo, e d- fatal / óbito por Covid) e verificar a influência deles na Covid longa;

Eixo 2 apenas:

- 7) Analisar parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados ao HIV, associando a ocorrência e os fatores da Covid longa (exemplos: contagem absoluta de linfócitos T CD4+ e T CD8+, carga viral plasmática do HIV, tempo desde o diagnóstico do HIV, tipo e tempo de TARV, presença de infecções por outros patógenos).
- 8) Verificar possíveis alterações nos exames de rotina após quadro de Covid aguda, tais como hemograma/leucograma, bioquímicos / enzimáticos e PCR e relacionar essas alterações ao quadro de Covid longa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos associados à participação dos sujeitos na pesquisa podem estar associados a falhas na manutenção do sigilo e confidencialidade durante a coleta e uso dos dados, e ao desconforto em responder ao questionário a ser aplicado na pesquisa. Os benefícios poderão ser diretos na situação em que o participante apresente sintomas, estes poderão ser encaminhados ao Ambulatório de Covid longa da FMB - Unesp para acompanhamento médico e intervenções necessárias. E devem ser incluídos benefício indiretos aos futuros pacientes, a partir dos resultados da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se projeto de pesquisa a ser elaborado para obtenção doutorado na linha de pesquisa: Investigação imunológica, epidemiológica e clínica do HIV e doenças oportunistas associadas pela pesquisadora, proposto por Heloiza Thaís Felipe de Camargo da Silva, orientada pela Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca e co-orientada pelo prof Carlos Magno C. B. Fortaleza.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.746.065

E equipe de pesquisa é composta de Karen Ingrid Tasca, Camila Gonçalves Alves e Michelle Venancio Hong. A pesquisa é um estudo longitudinal, retrospectivo e prospectivo, com dois eixos de investigação, um realizado na população geral do município de Botucatu/SP (Eixo 1), e o outro realizado em um Serviço de Ambulatórios Especializado em Infectologia da cidade, que é referência no atendimento de PVHA (Eixo 2). No eixo 1, serão randomizadas 3.269 pessoas que tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada no período de janeiro de 2021 a maio de 2022 (através de banco de dados secundário contendo aproximadamente 50.000 casos no total). Eixo 2 é prevista a participação de 100 pacientes que tiveram a infecção. Pesquisa será realizada com financiamento próprio e seu cronograma está adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados documentos: Folha de Rosto devidamente assinada;

Anuência SAEI assinado pela Diretora Técnica do Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia;

Anuência da Secretaria Municipal da Saúde de Botucatu;

O documento de anuência da Secretaria Municipal de Saúde consta de título da pesquisa diferente (Acompanhamento da SARS- CoV 2 e da Covid longa: um paralelo da população em geral e das pessoas que vivem com HIV/AIDS) e que indica autorização e disponibilização dos sistemas de vigilância epidemiológica necessários para este estudo.

Os pesquisadores postam carta ao CEP explicando a necessidade de utilizar essa anuência devido ao teor semelhante embora títulos diferentes.

Anuência Institucional - FMB;

Anuência Institucional HC-FMB;

INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO

Orçamento, Cronograma e projeto completo.

TCLE está na forma de convite explícita os procedimentos (questionário e tempo exigido), objetivo da pesquisa, indica sigilo e confidencialidade, a possibilidade de desistência e que a participação é voluntária sem benefícios diretos e que há possibilidade de desistência a qualquer momento; indica contatos de pesquisadores e do CEP. TCLE está em linguagem clara e contém informações necessárias ao participante da pesquisa.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.746.065

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/11/2022, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_1955102.pdf	14/10/2022 15:39:38		Aceito
Outros	Karen_anuencia_SAEI_Heloiza_out2022.pdf	14/10/2022 15:36:22	Karen Ingrid Tasca	Aceito
Outros	carta_cep_helo_sms.pdf	14/10/2022 15:30:30	Karen Ingrid Tasca	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	26/09/2022 14:00:14	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	26/09/2022 13:59:17	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucionalFMB.pdf	26/09/2022 13:58:17	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe.pdf	26/09/2022 13:57:41	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinadaFMB.pdf	26/09/2022 13:57:02	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Heloiza_CEP.pdf	14/09/2022 16:22:09	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.746.065

Investigador	Heloiza_CEP.pdf	14/09/2022 16:22:09	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DocumentoSMS.pdf	14/09/2022 16:21:14	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/09/2022 16:14:24	Heloiza Thaís Felipe de Camargo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Novembro de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br