 <https://doi.org/10.56238/aboreducadesenvomundiv1-030>

Júlia Gomes da Silva

Grau de formação mais alto: Graduação em andamento em Medicina

Instituição acadêmica: Centro Universitário FMABC

Ana Paula Knob Trigueiro

Grau de formação mais alto: Graduação em andamento em Medicina

Instituição acadêmica: Centro Universitário FMABC

Gabriela De Nardi Almeida

Grau de formação mais alto: Graduação em andamento em Medicina

Instituição acadêmica: Centro Universitário FMABC

Sophia Haddad Cury Toscano

Grau de formação mais alto: Graduação em andamento em Medicina

Instituição acadêmica: Centro Universitário FMABC

Ethel Zimberg Chehter

Grau de formação mais alto: Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Instituição acadêmica: Centro Universitário FMABC

RESUMO

INTRODUÇÃO: A infecção por SARS-CoV-2 apresentou piores desfechos em idosos/imunocomprometidos até março/2022, causando 655.249 óbitos no Brasil. O HIV infecta linfócitos T CD4 + e os degrada, levando à imunodepressão com 37.7 milhões de infectados até 2020. Portanto, surge a hipótese de que pessoas vivendo com HIV experienciam piores prognósticos da COVID-19 se comparados aos não-HIV. **MÉTODO:** Revisão sistemática horizontal com pesquisa bibliográfica realizada entre 27/março e 13/abril de 2022 nas bases de dados PubMed Central e LILACS, compreendendo artigos do período entre 2020-2022, pelo método PRISMA, para identificar artigos elegíveis que abordassem pacientes coinfectados HIV/COVID-

19. Foram utilizados os termos: ‘COVID-19’, ‘HIV’, ‘AIDS’, ‘CORONAVIRUS’, ‘HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS’, ‘SARS COV 2’. **RESULTADO:** Encontrados 10.224 artigos e, aplicados os métodos de inclusão, restaram 30 artigos. Ao todo, foram estudados 142.790 casos de coinfecção HIV/SARS-CoV-2 de todos os continentes, sendo 95.241 (66,7%) do sexo masculino, com idade média de 51,8 anos, média de TCD4 de 558,1 e os três sintomas mais relatados da COVID-19 foram febre, tosse e dispneia. 103.765 (72,7%) pacientes estavam em terapia antirretroviral (TARV), sendo que 7 estudos não forneciam o dado. O número de óbitos foi de 7.906 (5,5%). **DISCUSSÃO:** A maioria dos estudos aponta que os pacientes com a coinfecção HIV/SARS-CoV-2 não apresentam maior risco de morte pela COVID-19 se comparados aos pacientes sem HIV, possivelmente por se tratar de população em tratamento com imunidade compensada. A idade média dos pacientes co-infectados foi cerca de uma década menor do que a média de idade dos pacientes internados pela COVID-19, o que pode ser justificado pelo envelhecimento precoce de pessoas vivendo com o HIV devido à inflamação crônica. A presença de comorbidades como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares apresenta-se como maior fator de risco para a COVID-19 e, assim como em pacientes sem HIV, provoca maior mortalidade. **CONCLUSÃO:** A mortalidade pela COVID-19 em coinfectados HIV/SARS-CoV-2 não foi maior do que em pacientes sem HIV. As características e sintomas dos pacientes com coinfecção não diferiram dos pacientes não portadores de HIV. A taxa de mortalidade de pacientes co-infectados foi similar à da população em geral de 50 a 59 anos.

Palavras-chave: HIV, SIDA, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um coronavírus da família Coronaviridae, vírus de RNA envelopado com genoma não segmentado, de fita única e positiva. [1] A doença do novo coronavírus (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) se espalhou pelo mundo todo e diversas variantes desse vírus foram relatadas. [2, 3] No dia 14 de março de 2022, o Brasil contava com 29.380.063 casos confirmados, 655.249 óbitos, incidência de 13.980,7 a cada 100 mil habitantes, 311,8 mortes a cada 100 mil habitantes e 2,2% de letalidade. [5] O mundo, no mesmo período, apresentava 460.355.090 casos totais, tendo 6.047.784 óbitos, com a maior concentração de casos na Europa. [6]

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), por sua vez, é um retrovírus com duas fitas idênticas de RNA que infecta os linfócitos T CD4+ e os macrófagos do sistema imunológico humano e os degrada, podendo levar a um quadro de imunodepressão denominado Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS). [9, 10] A AIDS é uma doença de estado grave de imunodeficiência, resultado da queda progressiva de linfócitos T CD4+ (inferior a 350 células/mm³ de sangue) e surgimento de diversas infecções oportunistas. [9]. Mais de 79 milhões de pessoas se infectaram com o HIV e mais de 36 milhões morreram por doenças relacionadas à SIDA desde o início da pandemia da COVID-19. [11] A terapia antirretroviral (ART) é altamente efetiva no bloqueio da replicação viral, todavia, ela não apresenta efeito nas células infectadas de forma latente ou em populações com células infectadas em proliferação. [14, 16]

Diante do exposto, surge a hipótese de que pessoas vivendo com HIV vivenciam piores desfechos e prognósticos da COVID-19 se comparados àqueles que não vivem com o vírus da imunodeficiência. [19, 20] Até a metade de 2021, a maioria das pessoas com HIV não tinha acesso a nenhuma vacina contra o SARS-CoV-2. [11] De um modo geral, acredita-se que as pessoas com a infecção pelo HIV sejam mais propícias a contrair a infecção pelo SARS-CoV-2, mesmo que não haja informações específicas disponíveis. [19] Assim, a presente revisão sistemática buscou elucidar a relação da coinfeção HIV e SARS-CoV-2 e seu respectivo desfecho por meio de uma revisão sistemática horizontal, visando responder à pergunta: "Indivíduos portadores de HIV possuem pior prognóstico quando acometidos pela COVID-19?".

2 MÉTODOS

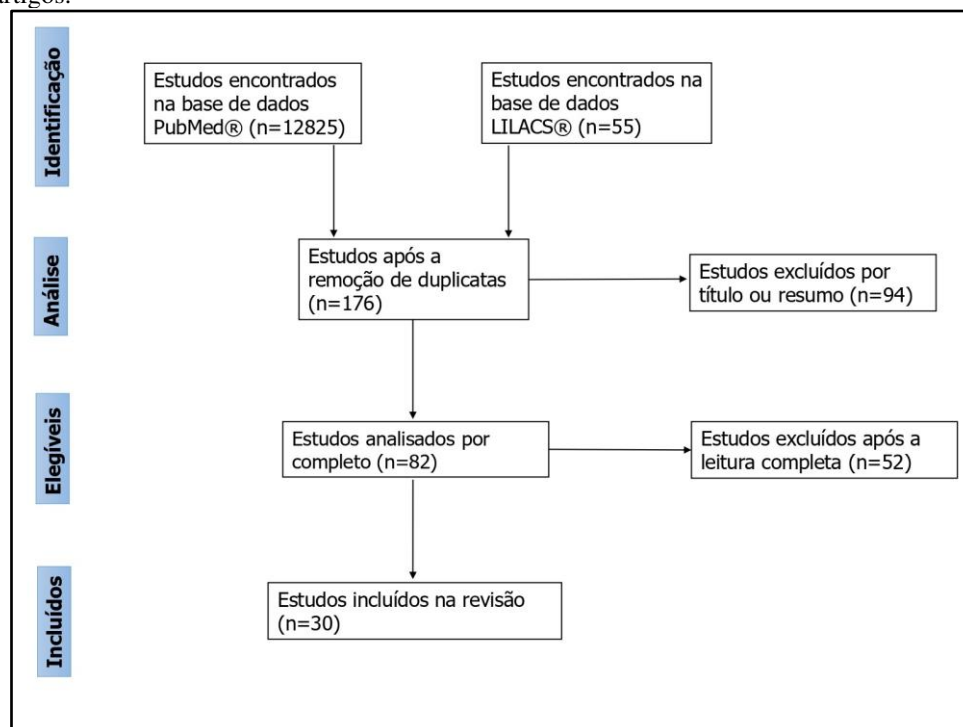
Foi realizada uma revisão sistemática horizontal com 4 revisores independentes seguindo o método PRISMA, seguido de um double check realizado por um pesquisador sênior. A seleção final destes artigos foi feita pelo pesquisador sênior. As pesquisas foram realizadas entre os dias 27 e 28 de março de 2022 e no dia 13 de abril de 2022 nas bases de dados PubMed® e LILACS® para identificar

artigos que abordassem pacientes com coinfeção dos vírus HIV e COVID-19. Foram utilizados os seguintes termos segundo o DeCS/MeSH: ‘COVID-19’, ‘HIV’, ‘AIDS’, ‘CORONAVIRUS’, ‘HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS’ e ‘SARS-COV 2’.

Os critérios de inclusão do estudo foram artigos que estivessem em português, inglês ou espanhol, que abordassem a infecção concomitante de HIV e COVID-19 e que foram publicados entre os anos de 2020 e 2022. Dessa maneira, foram selecionados artigos que continham a média de linfócitos T CD4 + dos pacientes, adultos maiores do que 18 anos e artigos que apresentassem um número de pacientes maior do que 20. Os critérios de exclusão abordavam os artigos que envolviam crianças ou adolescentes menores do que 18 anos, artigos em carta ou comentário, artigos que não continham a média de CD4+ dos pacientes, artigos que não estavam em português, inglês ou espanhol e aqueles artigos que tratavam o assunto de forma qualitativa ou social.

A Figura 1 mostra o Preferido Diagrama de Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA) baseado na leitura de artigos e resumos. Inicialmente, foram encontrados 12825 artigos na base de dados PubMed® e 55 na base de dados LILACS®. Destes, 12594 foram excluídos por estarem duplicados, sobrando 176 artigos, após a leitura de do título e resumo, foram eliminados 94 artigos. Deste modo, 82 artigos foram analisados por completo, após esta leitura completa foram eliminados 52 artigos. Sendo assim, 30 artigos foram incluídos nesta revisão.

Figura 1: Tabela sobre o Preferido Diagrama de Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis (PRISMA) e a seleção dos artigos.



3 RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 12.880 artigos publicados entre 2020 e 2022 nas bases de dados e aplicados os métodos de inclusão e filtros foram selecionados 82 artigos. Dentre eles, foram excluídos os repetidos que abordassem a temática de forma qualitativa ou social, restando 40 artigos. Uma última revisão foi feita em que foram excluídos os artigos que não tivessem dados referentes às variáveis das tabelas do presente estudo e, assim restaram, 30 artigos. Todos foram publicados nos últimos 3 anos, sendo 18 (60%) publicados em 2021, 9 (30%) publicados em 2020 e 3 (10%) em 2022. Em relação ao tipo de estudo analisado, 10 (33,3%) eram Estudos de Coorte Retrospectivo, 6 (20%) Revisões Sistemáticas, 4 (13,3%) Estudos Observacionais, 3 (10%) Revisões de Literatura, 3 (10%) Estudos Multicêntricos, 2 (6,6%) Séries de Casos e 2 (6,6%) Revisões Sistemáticas e Metanálise. Demais informações sobre os artigos abordados estão na Tabela 1.

Tabela 1. Análise do número de artigos selecionados, ano de publicação, tipo de estudo, autor, país e número de coinfectados pelo HIV e SARS-CoV-1.

| Nº Artigo | Ano de Publicação | Tipo de Artigo | Autor | País | Nº Pacientes |
|-----------|-------------------|-----------------------|--------------------------|---|--------------|
| 1 | 2021 | Revisão de Literatura | <i>Gatechopol et al.</i> | EUA, Itália, Espanha, Reino Unido, China | 435 |
| 2 | 2021 | Revisão de Literatura | <i>Ssentongo et al.</i> | EUA, Alemanha, Espanha, Itália, China, África do Sul, França, Reino Unido | 34324 |
| 3 | 2020 | Série de Casos | <i>Kanwugu et al.</i> | Austria, China, Chipre, Alemanha, Itália, Japão, Singapura, África do Sul, Espanha, Turquia, Uganda, Reino Unido e Estados Unidos | 378 |
| 4 | 2021 | Série de Casos | <i>Calza et al.</i> | Itália | 26 |
| 5 | 2021 | Coorte retrospectivo | <i>Chang et al.</i> | EUA | 61 |
| 6 | 2021 | Revisão de Literatura | <i>Ambrosioni et al.</i> | Espanha, EUA, Reino Unido, França, Espanha, África do Sul, | 4102 |
| 7 | 2021 | Revisão Sistemática | <i>Medeiros et al.</i> | Não informado | 266 |
| 8 | 2021 | Coorte retrospectivo | <i>Nomah et al.</i> | Espanha | 749 |
| 9 | 2021 | Revisão Sistemática | <i>Schaurich et al.</i> | China, EUA, Espanha, Itália, Japão, Turquia, Reino Unido, África do Sul, | 106 |

| | | | | | |
|----|------|----------------------------------|--------------------------------|---|--------|
| | | | | Alemanha, Chipre, Áustria, Cingapura, El Salvador, Índia e Uganda | |
| 10 | 2020 | Coorte retrospectivo | <i>Nagarakanti et al.</i> | EUA | 23 |
| 11 | 2021 | Coorte retrospectivo | <i>Jiao Huang et al</i> | China | 35 |
| 12 | 2021 | Estudo multicêntrico | <i>Dima Dandachi et al</i> | EUA | 286 |
| 13 | 2020 | Estudo observacional | <i>Inciarte et. al</i> | Espanha | 53 |
| 14 | 2021 | Coorte retrospectivo | <i>Viraj V Patel et al</i> | EUA | 96 |
| 15 | 2020 | Revisão Sistemática e Metanálise | <i>Hossein Mirzaei et al</i> | Não informado | 250 |
| 16 | 2020 | Coorte Retrospectivo | <i>Georg Härter et al</i> | EUA | 33 |
| 17 | 2020 | Estudo multicêntrico | <i>Lauren F. Collins et al</i> | EUA | 19 |
| 18 | 2020 | Observacional retrospectivo | <i>Gervasoni et. al</i> | Itália | 47 |
| 19 | 2022 | Revisão Sistemática | <i>Bousis et. al</i> | Não informado | 831 |
| 20 | 2021 | Revisão Sistemática | <i>Tael et. al</i> | Estudo Multicêntrico | 4.259 |
| 21 | 2021 | Revisão Sistemática | <i>SeyedAlinaghi et al</i> | Estudo Multicêntrico | 89.343 |
| 22 | 2021 | Revisão Sistemática | <i>Costenaro et al</i> | China, EUA, Brasil, Itália, suíça, França, Espanha, Turquia | 164 |
| 23 | 2021 | Revisão Sistemática e Metanálise | <i>Lee et. al</i> | Estudo Multicêntrico | 6128 |
| 24 | 2020 | Observacional | <i>Byrd et. al</i> | EUA | 26 |
| 25 | 2022 | Coorte retrospectivo | <i>Durstenfeld et. al</i> | EUA | 220 |
| 26 | 2021 | Coorte retrospectivo | <i>Flannery et al</i> | EUA | 99 |
| 27 | 2020 | Coorte retrospectivo | <i>Kowalska et. al</i> | Estudo Multicêntrico | 34 |
| 28 | 2022 | Observacional retrospectivo | <i>Guembe et. al</i> | Espanha | 177 |
| 29 | 2021 | Estudo multicêntrico | <i>Hoffmann et. al</i> | Itália, Espanha, Alemanha | 175 |
| 30 | 2021 | Coorte retrospectivo | <i>Díez et. al</i> | Espanha | 45 |

No que tange ao número de pacientes co-infectados com o HIV e o Sars-CoV-2, foram selecionados apenas estudos que descreviam mais de 20 casos ($n > 20$). Assim, foram excluídos 5 estudos com menos de 20 pacientes e 2 artigos que incluíam menores de 18 anos. Assim, os 30 estudos selecionados totalizaram 142.790 casos de coinfeção, sendo 42570 (29,8%) do sexo feminino e 95241 (66,7%) do sexo masculino. 3 estudos não informaram o sexo dos pacientes. O predomínio masculino pode ser justificado pelo fato de serem a população mais velha acometida pelo vírus HIV. Dentre os 30 artigos, 2 não explicitaram a idade média dos participantes, todavia, dentre os estudos restantes, a idade média calculada foi de 51,8 anos.

Dentre os 30 artigos, 6 não explicitaram nenhum dado sobre comorbidades, as comorbidades mais frequentemente relatadas são Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Doença Cardiovascular e a presença de algum tipo de Lesão Renal. Em relação à HAS, em um total de 23.435 pacientes em que essa variável foi analisada, 3308,72 apresentavam esta condição, o que resulta em 14,11% dos pacientes. Em relação à Diabetes Mellitus, em um total de 23.543 pacientes em que esta variável foi analisada, 1662,53 apresentam esta condição, o que resulta em 7,06% dos pacientes. Sobre a Doença Cardiovascular, dos 22.464 pacientes analisados para esta condição, 2347,65 apresentaram esta doença, o que resulta em 10,45% dos pacientes. Sobre Lesões renais, em um total de 23.072 pacientes analisados para tal condição, 855,04 pacientes apresentaram a doença em questão, o que resulta em 3,70% dos pacientes.

Por fim, em 19 artigos foi informada a quantidade de pacientes que apresentavam Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, em um total de 22.809 pacientes nos quais foram avaliadas esta condição, 801,08 pacientes apresentaram a doença, o que resulta em 3,51% dos pacientes. Em 13 artigos foi informada a quantidade de pacientes que apresentavam algum tipo de Neoplasia, em um total de 2439 pacientes analisados para esta condição, 133,18 apresentavam a doença, o que resulta em 5,46% dos pacientes.

Com relação à média de linfócitos T CD4+, 12 estudos não informaram esse dado. Dentre os que informaram, a média da contagem dos estudos foi de 571,3 células/ mm³, sendo 764 o maior número encontrado dentre as médias individuais e 265 o menor. Dentre os 23 estudos que informaram sobre pacientes utilizando TARV, 103.765 pacientes de um total de 137.165 estavam sob esse tipo de terapia, o que corresponde a 75,65% do total de pacientes. 6 estudos não relataram o dado e 1 estudo informou que a “maioria” estava utilizando TARV. Sobre a taxa de mortalidade em pacientes co-infectados, não foi possível seu cálculo em 11 estudos. Nos estudos restantes, as taxas variaram entre 2,3% e 25,5%, com uma mediana de 11%. Sobre o risco relativo, apenas 3 artigos informaram esse dado, com os seguintes resultados: o primeiro estudo 1,78. O segundo estudo com 16,86 para pessoas maiores de 50 anos com descontinuação da TARV e 3,74 para maiores de 50 anos em geral. E, por

fim, o último estudo com 2,3 para menores de 60 anos e 7,4 para maiores de 60 anos. 23 artigos apresentavam a informação sobre sintomas de COVID-19. Febre e tosse estavam presentes em 22 artigos, dispneia em 20, mialgia em 8, cefaleia em 6, anosmia em 4, artralgia e fadiga em 3, mal-estar e taquipneia em 2 e odinofagia, diarreia, hipoxemia, asfixia e hiperventilação em 1. A análise dos desfechos dos pacientes coinfectados encontra-se na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2: Análise dos desfechos, sendo eles hospitalização, alta e óbito, e da taxa de mortalidade da coinfeção.

| Artigo | Hospitalizações | Altas | Óbitos | Taxa de Mortalidade |
|--------|-----------------|---------------|--------|---------------------|
| 1 | 12 | 328 | 67 | Não informado |
| 2 | 2 | 32 | 4289 | 12,65% |
| 3 | 109 | 269 | 53 | 14% |
| 4 | 5 | 26 | 0 | Não informado |
| 5 | 10 | 9 | 1 | Não informado |
| 6 | 1293 | 12541 | 273 | Não informado |
| 7 | Não informado | Não informado | 30 | 11% |
| 8 | 103 | Não informado | 13 | Não informado |
| 9 | Não informado | Não informado | 7 | Não informado |
| 10 | 4 | 20 | 3 | Não informado |
| 11 | Não informado | Não informado | 2 | 5,71% |
| 12 | 164 | Não informado | 27 | 16,50% |
| 13 | 4 | 47 | 2 | Não informado |
| 14 | Não informado | Não informado | 21 | 22% |
| 15 | 244 | Não informado | 36 | 14,30% |
| 16 | 14 | 10 | 3 | 9% |
| 17 | 20 | 13 | 3 | 15% |
| 18 | 0 | 45 | 2 | 17% |
| 19 | 276 | 349 | 56 | 6,70% |
| 20 | 140 | 3933 | 186 | Não informado |
| 21 | 13.401 | 68.794 | 7.147 | Não informado |
| 22 | 15 | 133 | 16 | Não informado |
| 23 | 1773 | Não informado | 328 | 5,30% |
| 24 | 9 | 8 | 1 | 3,70% |

| | | | | |
|----|---------------|---------------|----|--------|
| 25 | 220 | Não informado | 36 | 16,40% |
| 26 | 99 | 74 | 25 | 25,25% |
| 27 | 19 | 11 | 2 | 5,90% |
| 28 | 80 | Não informado | 4 | 2,30% |
| 29 | Não informado | Não informado | 7 | 4% |
| 30 | 21 | Não informado | 2 | 9,50% |

Dos 30 artigos que tinham o dado sobre óbito (total de 697.199 pacientes), foram a óbito 12.888 (aproximadamente 1,8%). A média de tempo de recuperação, considerando 5 estudos em que o dado estava disponível, foi de 8,5 dias. A média de tempo de óbito, considerando 4 estudos em que o dado estava disponível, foi de 16,5 dias.

4 DISCUSSÃO

Cerca de quatro décadas após a notificação dos primeiros casos de AIDS, dados do relatório de 2021 do UNAIDS evidenciam que diversos países alcançaram as metas previstas pela Assembleia Geral das Nações Unidas em 2016. [21] Na presente revisão, apenas 3 estudos não indicaram o país estudado, todavia, a maior parte deles constitui países desenvolvidos ou em desenvolvimento, como EUA, Itália, Espanha, Reino Unido, China, Alemanha, França, Japão, Áustria, Suíça e outros. Além de evidenciar que a população portadora de HIV não se restringe aos países subdesenvolvidos ou do Continente Africanos, mas estão divididos pelos 5 continentes, mostra que esta revisão sistemática não incluiu estudos de países com pouco acesso à saúde ou com leis punitivas em relação ao HIV, deste modo, não foi possível analisar pacientes que não têm acesso ao tratamento anti-retroviral e, por isso, acabaram evoluindo para a forma mais grave da doença, a AIDS.

Um componente determinante das infecções por HIV envolve, não apenas a contagem de CD4, mas também a carga viral e acesso e adesão à terapia ARV, que continua sendo aspecto essencial dos resultados a longo prazo, incluindo progressão para AIDS e sobrevida de pacientes com HIV. [22] Segundo dados de 2020 do UNAIDS, pessoas que vivem com HIV vivenciam resultados mais graves e apresentam mais comorbidades relacionadas à COVID-19 do que pessoas sem HIV. [11] Todavia, considerando que os indivíduos estudados na presente revisão apresentaram uma média de linfócitos TCD4+ 571,3 células/mm³ (265 - 764), eles são considerados pacientes imunocomprometidos não-AIDS. Esse fato corrobora a explicação de baixa mortalidade pela infecção, evidenciada também por esta revisão sistemática, já que se estão mais compensados do HIV, compreende menos risco à coinfeção pelo SARS-CoV-2.

4.1 COMORBIDADES

Casos severos de COVID-19 estão fortemente relacionados a comorbidades, como hipertensão, seguido de diabetes mellitus, doença coronariana, obesidade e outros. [23] Afinal, a maior parte das mortes foi em pacientes com mais de 60 anos que apresentavam pelo menos uma dessas comorbidades e como consequência, o plano de vacinação que foi instaurado no começo do ano de 2021 dava preferência para esse grupo de pessoas. Assim sendo, alguns estudos demonstram que a resposta imune inata bem regulada é essencial para o melhor prognóstico da infecção por COVID-19. [24] Vale ressaltar que tais comorbidades desregulam a resposta, causando um predomínio exacerbado de citocinas pró-inflamatórias, as quais marcam o pior prognóstico da doença.

Com isso, pacientes que vivem com o HIV estão em constante estado inflamatório e apresentam certo grau de imunossupressão, mesmo aqueles que apresentam bons níveis de CD4 e que sempre aderiram adequadamente ao tratamento anti-retroviral, ou seja, trata-se de indivíduos que apresentam resposta imune inata deficiente. [24] Além disso, este estado constante inflamatório ocasiona envelhecimento precoce e adianta o aparecimento de comorbidades como diabetes e hipertensão. Ademais, as medicações utilizadas na terapia anti-retroviral também aumentam a incidência dessas comorbidades. [25] Como observamos neste trabalho, a média de idade dos pacientes analisados foi de 51,8 anos e 14,11% deles apresentam hipertensão arterial sistêmica, 7,06% diabetes mellitus e 10,45% algum tipo de acometimento cardiovascular. Trata-se de média de idade cerca de 10 anos mais jovem do que aqueles que apresentaram pior prognóstico no começo da pandemia e 30 anos mais jovem do que aqueles que apresentam pior prognóstico neste momento atual da pandemia.

No estudo conduzido por Noiman A *et al.*, foi sugerido que, alguns pacientes, mesmo aqueles que adquirem supressão viral com o uso de ART, não conseguem atingir níveis satisfatórios de CD4+ devido à não-resposta imunológica. Esse fenômeno não apresenta etiologia clara, mas aumenta a predisposição para doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Esse estudo sugere, também, que o aparecimento de hipertensão arterial sistêmica está relacionado com o início deste quadro. [26]

Portanto, é fato que a presença de comorbidades, tanto em pessoas vivendo com HIV como nas sem HIV, tem impacto na evolução da COVID-19. Em ambos os grupos de pacientes, as comorbidades são fatores de risco para o pior desfecho. O que vale ressaltar é que as pessoas vivendo com HIV estão mais suscetíveis a apresentar essas comorbidades e as apresentam quando são mais jovens – possuem maiores taxas de doença cardiovascular, hipertensão, doenças pulmonares e tabagismo. [27]

4.2 TARV VS MORTALIDADE E DESFECHOS SEVEROS

No início da pandemia, havia a dúvida se os pacientes com HIV seriam mais afetados pela COVID-19. No presente estudo, a taxa de mortalidade nos pacientes coinfectados variou entre 2,3 e 25,5%, com uma mediana de 11%, o que não difere significativamente das taxas de pacientes que apenas contraíram o SARS-CoV-2. [28] As taxas baixas de mortalidade podem estar associadas ao nível de linfócitos TCD4 + estar compensado e ao fato de os pacientes, em sua maioria, estarem em uso de TARV, sendo isso corroborado por estudos que demonstram aumento de 10% na mortalidade em indivíduos que interrompem a TARV. [27] A baixa contagem de linfócitos T CD4, por sua vez, está associada a piores prognósticos da COVID-19 em pessoas vivendo com o HIV. [29] A idade média de 51,8 anos também pode exercer papel importante, uma vez que pode ser fator de risco para quadros mais graves de doenças e de sua mortalidade. [30, 31] Ademais, suspeita-se que alguns componentes das terapias antirretrovirais usadas no tratamento da AIDS exerçam efeito benéfico na infecção pelo SARS-CoV-2. O Lopinavir, por exemplo, é um inibidor de protease que se provou inibir a replicação do SARS-CoV-2 *in vitro*, apesar de não haver evidências de melhores desfechos clínicos ou menor mortalidade em ensaios clínicos randomizados. [29, 32]

Já em um grande estudo na África do Sul, país em desenvolvimento, o fato de viver com o HIV constitui fator de risco para ter a doença grave ou morte, sendo que esses pacientes apresentam média de idade de óbito menor, maior número de óbitos em pessoas com menos de 50 anos, apenas 55% das pessoas vivendo com HIV encontraram-se em TARV, além de que havia altos números de pacientes com diabetes não controlada e com infecção ativa de tuberculose. [33] Ou seja, a atual revisão permite inferir que o fator que realmente provoca piores desfechos da COVID-19 em pacientes com HIV é a situação imunológica destes indivíduos, e não a infecção em si. Então, se a doença está controlada pela realização adequada da TARV e com níveis adequados de CD4+, a infecção pelo HIV por si só não representará fator modificador da evolução da doença. Assim, muitos fatores diferentes podem impactar a severidade com a qual a COVID-19 se manifestará em pessoas com HIV, como fatores biológicos associados, econômicos, estruturas sociais e acesso a tratamento adequado, sendo necessários mais estudos para avaliar os diferentes aspectos. [34]

5 CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos por essa revisão, o prognóstico dos pacientes com a coinfeção HIV e SARS-CoV-2 não diferiu, de forma geral, dos que somente se infectaram pelo SARS-CoV-2. Foi evidenciado que os piores desfechos estavam associados às comorbidades apresentadas pelos pacientes, assim como ocorre na população geral com COVID-19, e não ao fato de serem portadores do HIV. Provavelmente, esse resultado deve-se ao fato de a maioria dos pacientes do estudo estarem

com a doença compensada, com número de linfócitos TCD4+ normal e em uso regular e adequado das TARVs, ou seja, com resposta imunológica semelhante aos não HIV. Entretanto, vale ressaltar que pessoas HIV positivas são mais suscetíveis a desenvolver as principais comorbidades associadas à COVID-19, como doença cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças pulmonares. O presente estudo possui certas limitações, como a não abordagem de pacientes com AIDS (imunossuprimidos) e, por isso, são necessários outros estudos para posteriores comparações.

REFERÊNCIAS

Sharma a, ahmad farouk i, lal sk. Covid-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021 jan 29;13(2):202. Doi: 10.3390/v13020202. Pmid: 33572857; pmcid: pmc7911532.

Khan m, adil sf, alkhathlan hz, tahir mn, saif s, khan m, et al. Covid-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules* [internet]. 2020 dec 23;26(1):39. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26010039>

Chung hy, jian mj, chang ck, lin jc, yeh km, chen cw, et al. Emergency sars-cov-2 variants of concern: novel multiplex real-time rt-pcr assay for rapid detection and surveillance. *Microbiol spectr*. 2022 feb 23;10(1):e0251321. Doi: 10.1128/spectrum.02513-21. Epub 2022 feb 23. Pmid: 35196812; pmcid: pmc8865422.

Anka au, tahir mi, abubakar sd, alsabbagh m, zian z, hamedifar h, et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19): an overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand j immunol*. 2021 apr;93(4):e12998. Doi: 10.1111/sji.12998. Epub 2020 dec 3. Pmid: 33190302; pmcid: pmc7744910.

Ministério da saúde. Coronavírus brasil [internet]. Painel coronavírus. 2022 [cited 2022mar28]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>

Johns hopkins university. Covid-19 map [internet]. Johns hopkins coronavirus resource center. 2022 [cited 2022mar28]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Huang c, wang y, li x, ren l, zhao j, hu y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *Lancet*. 2020 feb 15;395(10223):497-506. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 jan 24. Erratum in: *lancet*. 2020 jan 30;: pmid: 31986264; pmcid: pmc7159299.

Hu b, guo h, zhou p, shi zl. Characteristics of sars-cov-2 and covid-19. *Nat rev microbiol*. 2021 mar;19(3):141-154. Doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 oct 6. Erratum in: *nat rev microbiol*. 2022 may;20(5):315. Pmid: 33024307; pmcid: pmc7537588.

Chen b. Molecular mechanism of hiv-1 entry. *Trends microbiol*. 2019 oct;27(10):878-891. Doi: 10.1016/j.tim.2019.06.002. Epub 2019 jun 28. Pmid: 31262533; pmcid: pmc6744290.

Laskey sb, siliciano rf. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat rev microbiol*. 2014 nov;12(11):772-80. Doi: 10.1038/nrmicro3351. Epub 2014 sep 29. Pmid: 25263222.

Unaids. Global hiv & aids statistics - fact sheet [internet]. Unaids. 2022 [cited 2022mar28]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

Prodger jl, gray rh, shannon b, shahabi k, kong x, grabowski k, et al. Chemokine levels in the penile coronal sulcus correlate with hiv-1 acquisition and are reduced by male circumcision in rakai, uganda. *Plos pathog*. 2016 nov 29;12(11):e1006025. Doi: 10.1371/journal.ppat.1006025. Pmid: 27898732; pmcid: pmc5127584.

Bale mj, kearney mf. Review: hiv-1 phylogeny during suppressive antiretroviral therapy. *Curr opin hiv aids*. 2019 may;14(3):188-193. Doi: 10.1097/coh.0000000000000535. Pmid: 30882485; pmcid: pmc6482946.

Mendoza p, gruell h, nogueira l, pai ja, butler al, millard k, et al. Combination therapy with anti-hiv-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature*. 2018 sep;561(7724):479-484. Doi: 10.1038/s41586-018-0531-2. Epub 2018 sep 26. Pmid: 30258136; pmcid: pmc6166473.

Cohen yz, lorenzi jcc, krassnig l, barton jp, burke l, pai j, et al. Relationship between latent and rebound viruses in a clinical trial of anti-hiv-1 antibody 3bnc117. *J exp med*. 2018 sep 3;215(9):2311-2324. Doi: 10.1084/jem.20180936. Epub 2018 aug 2. Pmid: 30072495; pmcid: pmc6122972.

Shi x, sims md, hanna mm, xie m, gulick pg, zheng yh, et al. Neutropenia during hiv infection: adverse consequences and remedies. *Int rev immunol*. 2014 nov-dec;33(6):511-36. Doi: 10.3109/08830185.2014.893301. Epub 2014 mar 21. Pmid: 24654626; pmcid: pmc4873957.

Hensley-mcbain t, klatt nr. The dual role of neutrophils in hiv infection. *Curr hiv/aids rep*. 2018 feb;15(1):1-10. Doi: 10.1007/s11904-018-0370-7. Pmid: 29516266; pmcid: pmc6086572.

Levine am, karim r, mack w, gravink dj, anastos k, young m, et al. Neutropenia in human immunodeficiency virus infection: data from the women's interagency hiv study. *Arch intern med*. 2006 feb 27;166(4):405-10. Doi: 10.1001/archinte.166.4.405. Pmid: 16505259.

Kanwugu on, adadi p. Hiv/sars-cov-2 coinfection: a global perspective. *J med virol*. 2021 feb;93(2):726-732. Doi: 10.1002/jmv.26321. Epub 2020 jul 28. Pmid: 32692406; pmcid: pmc7404432.

Pinto rm, park s. Covid-19 pandemic disrupts hiv continuum of care and prevention: implications for research and practice concerning community-based organizations and frontline providers. *Aids behav*. 2020 sep;24(9):2486-2489. Doi: 10.1007/s10461-020-02893-3. Pmid: 32347403; pmcid: pmc7186186.

Unaids. Novo relatório do unaids mostra que podemos acabar com a aids até 2030 [internet]. Unaids. 2021 [cited 2022mar28]. Available from: <https://unaids.org.br/2021/06/novo-relatorio-do-unaids-mostra-que-podemos-acabar-com-a-aids-ate-2030/>

Kaplan je, hanson dl, jones jl, dworkin ms, adult and adolescent spectrum of hiv disease project investigators. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in hiv-infected adults and adolescents. *Aids (london, england)*. 2001 sep;15(14):1831-1836. Doi: 10.1097/00002030-200109280-00012. Pmid: 11579245.

Asselah t, durantel d, pasmant e, lau g, schinazi rf. Covid-19: discovery, diagnostics and drug development. *J hepatol*. 2021 jan;74(1):168-184. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031. Epub 2020 oct 8. Pmid: 33038433; pmcid: pmc7543767.

Ssentongo p, heilbrunn es, ssentongo ae, advani s, chinchilli vm, nunez jj, et al. Epidemiology and outcomes of covid-19 in hiv-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci rep*. 2021 mar 18;11(1):6283. Doi: 10.1038/s41598-021-85359-3. Pmid: 33737527; pmcid: pmc7973415.

Lesko cr, bengtson am. Hiv and covid-19: intersecting epidemics with many unknowns. *Am j epidemiol.* 2021 jan 4;190(1):10-16. Doi: 10.1093/aje/kwaa158. Pmid: 32696057; pmcid: pmc7454306.

Noiman a, esber a, wang x, bahemana e, adamu y, iroezindu m, et al. Clinical factors and outcomes associated with immune non-response among virally suppressed adults with hiv from africa and the united states.

Brown lb, spinelli ma, gandhi m. The interplay between hiv and covid-19: summary of the data and responses to date. *Curr opin hiv aids.* 2021 jan;16(1):63-73. Doi: 10.1097/coh.0000000000000659. Pmid: 33186229; pmcid: pmc7735216.

Díez c, del romero-raposo j, mican r, lópez jc, blanco jr, calzado s, et al. Covid-19 in hospitalized hiv-positive and hiv-negative patients: a matched study. *Hiv med.* 2021 oct;22(9):867-876. Doi: 10.1111/hiv.13145. Epub 2021 jul 29. Pmid: 34324783; pmcid: pmc8444663.

Yang y, iwasaki a. Impact of chronic hiv infection on sars-cov-2 infection, covid-19 disease and vaccines. *Curr hiv/aids rep.* 2022 feb;19(1):5-16. Doi: 10.1007/s11904-021-00590-x. Epub 2021 nov 29. Pmid: 34843064; pmcid: pmc8628277.

Kanwugu on, adadi p. Hiv/sars-cov-2 coinfection: a global perspective. *J med virol.* 2021 feb;93(2):726-732. Doi: 10.1002/jmv.26321. Epub 2020 jul 28. Pmid: 32692406; pmcid: pmc7404432.

Riou c, du bruyn e, stek c, daroowala r, goliath rt, abrahams f, et al. Relationship of sars-cov-2-specific cd4 response to covid-19 severity and impact of hiv-1 and tuberculosis coinfection. *J clin invest.* 2021 jun 15;131(12):e149125. Doi: 10.1172/jci149125. Pmid: 33945513; pmcid: pmc8203446.

Ssentongo p, heilbrunn es, ssentongo ae, advani s, chinchilli vm, nunez jj, et al. Epidemiology and outcomes of covid-19 in hiv-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci rep.* 2021 mar 18;11(1):6283. Doi: 10.1038/s41598-021-85359-3. Pmid: 33737527; pmcid: pmc7973415.

Western cape department of health in collaboration with the national institute for communicable diseases, south africa. Risk factors for coronavirus disease 2019 (covid-19) death in a population cohort study from the western cape province, south africa. *Clin infect dis.* 2021 oct 5;73(7):e2005-e2015. Doi: 10.1093/cid/ciaa1198. Erratum in: *clin infect dis.* 2022 apr 9;74(7):1321. Pmid: 32860699; pmcid: pmc7499501.

Friedman ee, devlin sa, mcNulty mc, ridgway jp. Sars-cov-2 percent positivity and risk factors among people with hiv at an urban academic medical center. *Plos one.* 2021 jul 21;16(7):e0254994. Doi: 10.1371/journal.pone.0254994. Pmid: 34288954; pmcid: pmc8294486.

Danwang c, noubiap jj, robert a, yombi jc. Outcomes of patients with hiv and covid-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *Aids res ther.* 2022 jan 14;19(1):3. Doi: 10.1186/s12981-021-00427-y. Pmid: 35031068; pmcid: pmc8759058.