

## **Prognóstico da Coinfecção com SARS-COV2 em indivíduos que vivem com HIV: Revisão integrativa**

### **Prognosis of Co-infection with SARS-COV2 in individuals living with HIV: Literature review**

DOI:10.34117/bjdv7n12-201

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 06/12/2021

#### **Gerson Jhoseph Lima dos Santos**

Graduando em Medicina no Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
R. Canoas 11342, Porto Velho, RO, CEP 76814-042  
E-mail: gerson.jhoseph1234@gmail.com

#### **Samuel Zeferino Costa**

Graduando em Medicina no Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA  
Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA  
R. Anari 5358, Porto Velho, RO, Condomínio Vitta Bela, CEP: 76806 090  
E-mail:samuel.zeferino.costa@gmail.com

#### **Terezinha Sthefany Aguiar de Menezes**

Graduanda em Medicina no Centro universitário Aparício Carvalho  
Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA  
R. das araras,241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP 76811-678  
E-mail: terezinhaaguiarmenezes@hotmail.com

#### **Maria da Conceição Ribeiro Simões**

Dr. Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho- FIMCA  
Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP 76811-678  
E-mail: coord.medicina@fimca.com.br

#### **Luan Felipe Botelho Souza**

Dr. Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP 76811-678  
E-mail: prof.luan.botelho@fimca.com.br

#### **Alcione Oliveira dos Santos**

Dra. PhD. Docente no Centro universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA  
R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP 76811-678  
E-mail: prof.santos.alcione@fimca.com.br

## RESUMO

Em 2020, emergiu no mundo a pandemia da SARS-COV 2, vírus respiratório com repercussões sistêmicas e a coinfeção de pacientes diagnosticados com HIV é uma preocupação emergente na comunidade de saúde. A resposta adaptativa através de anticorpos e linfócitos T específicos é imprescindível à convalescença do paciente com viroses, que por sua vez demanda um arranjo orquestrado pelos linfócitos TCD4 + os quais possuem um déficit secundário à infecção pelo HIV. Até o momento registram-se 4,55 milhões de óbitos no mundo pelo novo coronavírus e as perspectivas de manejo terapêutico galgam-se em vacinas, já em fase de imunização em massa em todo o globo. Com objetivo de revisar evidências de como é o transcorrer e o prognóstico da coinfeção HIV e SARS-COV2, foi realizada revisão integrativa em bancos de dados com os indexadores “HIV”, “co-infection” e “COVID-19”, resultando em 48 produções e destas, 23 elegíveis. A coinfeção prévia com HIV não foi corroborada como fator de pior prognóstico em pacientes infectado com SARS-COV2, antagonicamente, a revisão da literatura sugere que a terapia antirretroviral pode ter sido determinante para o curso clínico brando na população pesquisada. Paralelamente, alguns autores evidenciaram demora na soroconversão em resposta a COVID-19, bem como falsos negativos na detecção de marcadores virais mediante RT-PCR, exame padrão ouro de diagnóstico, mesmo em pacientes sintomáticos. As pesquisas até então tem limitações, por não ter caráter prospectivo de acompanhamento de pacientes, bem como a amostras serem diminutas conferindo a eles o status prematuro de evidências até o momento.

**Palavras-chave:** SARS-COV2, HIV, COVID-19, prognóstico, coinfeção.

## ABSTRACT

In 2020, the SARS-COV2 pandemic, a respiratory virus with systemic repercussions, emerged worldwide and the co-infection of patients diagnosed with HIV is an emerging concern in the health community. The adaptive response through antibodies and specific T lymphocytes is essential to the convalescence of the patient with viruses, which in turn demands an arrangement orchestrated by the TCD4 + lymphocytes, which have a deficit secondary to HIV infection. So far, 4,5 milhões people have died from the new coronavirus in the world and the prospects for therapeutic management are rising in vaccines, yet with no forecast for the completion of testing phases. Bibliographic search in Pubmed and Scielo with the indexes “HIV”, “co-infection” and “covid19”, resulting in 48 productions and of these, 23 eligible. Previous co-infection with HIV has not been confirmed as a factor of worse prognosis in patients infected with SARS-COV2, however, the literature review suggests that antiretroviral therapy may have been determinant for the mild clinical course in the researched population. At the same time, some authors have shown a delay in seroconversion in response to covid-19, as well as false negatives in the detection of viral markers by RT-PCR, a gold standard diagnostic test, even in symptomatic patients. The research so far has limitations, since none have a prospective character of monitoring patients, as well as the samples being small, giving them the premature status of evidence to date.

**Keywords:** SARS-COV2, HIV, COVID-19, prognosis, coinfection.

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia do *Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus 2* (SARS-COV 2) com início em 2020, trouxe muitas incertezas à comunidade científica devido à escassez de informações acerca da imunopatogênese desse vírus no organismo humano. Até o momento, evidencia-se que o agente se trata de um beta-coronavírus envelopado da ordem *Nidovirales*, cujo material genético é uma fita simples de RNA senso positivo (SINGH et al., 2021). O receptor do SARS-COV2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente em células epiteliais, principalmente pulmonar, mas também nos rins, vasos, glândulas gástricas, intestino e testículos (SINGH et al., 2021; SHI et al., 2020). Tal fato, alicerça as evidências de acometimento sistêmico do paciente infectado, bem como a característica citopática pulmonar, fonte de descargas de citocinas inflamatórias, que deflagram lesão imunomediada que pode desempenhar um papel crítica na patogênese do vírus em contrapartida, a linfopenia foi uma comumente observada em pacientes graves (YE, Q. et al., 2020). Em paciente graves, a elevação da inflamação pode desencadear a tempestade de citocinas que por sua vez, desempenha um papel preponderante para a evolução para Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda e falência de órgãos extrapulmonares em SARS-COV (LI; XU, 2010; HUANG et al, 2020)).

Desde sua ascensão no cenário mundial da saúde, o *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) tem tido papel de destaque dentro das doenças infectocontagiosas, especialmente nas Infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). Assim, continua sendo uma etiologia que oferece risco para saúde pública na contemporaneidade, devido seu caráter crônico e seu manejo clínico ser difícil. O HIV é um retrovírus pertencente ao gênero dos lentivírus, o qual inclui vírus capazes de provocar infecções persistentes, com evolução lenta. A partícula viral consiste em genoma de duas fitas simples idênticas de RNA domiciliadas no capsídeo juntamente com enzimas transcriptase reversa (TR) e integrase e outras, as quais são críticas para o ciclo de replicação (ROSA; SILVA; HORA, 2016). Externamente ao capsídeo, existe a matriz composta de proteína 17 (p17) e por fim envelope lipídico onde GP120 e 41 estão imersas que lhe conferem tropismo para células que expressam CD4 na superfície (linfócitos TCD4<sup>+</sup> e macrófagos em menores proporções). A interação do CD4 com as proteínas de envelope e coestimulação propiciam a fusão do envelope viral com a membrana celular. Quando o vírus ganha o citoplasma hospedeiro deflagra a transcrição reversa de moléculas de DNA viral através da ação da TR, que por fim será integrado ao genoma da célula pela integrase deflagrando

a replicação de novas partículas virais que serão excretadas pela membrana por brotamento adquirindo seu envelope (EMANUELE et al., 2010). Em todos esses eventos, há mecanismos de lesão celular gerando morte celular. (CADOGAN; DALGLEISH, 2008).

Paralelamente, a medida que a infecção progride e o número de células infectadas aumenta, tem-se uma apresentação clínica diferente: a primeira fase é aguda, que consiste em picos de viremia e sintomas inespecíficos, em concordância com resposta imunológica segue-se a fase de latência da infecção onde a viremia atinge um platô e a contagem de linfócitos é corrigida por proliferação de células progenitoras, porém são mecanismos autolimitados que com o tempo não são suficientes para remediar a perda linfocitária pelos mecanismo já discutidos e é nesse tempo que se considera *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) instalada.

Dessa forma, observa-se que o HIV é um vírus causador de uma doença crônica que leva os linfócitos T à exaustão e os destrói, dessa forma, é comum pacientes com HIV apresentarem resposta imunológica via anticorpos retardados durante um curso de infecção (WANG et al., 2020). Devido a essa característica do HIV de imunossuprimir o indivíduo, e diante do reconhecimento de que a fisiopatologia da Doença Respiratória Aguda Grave gerada pelo vírus SARS-COV2 depende da uma tempestade de citocinas (ou seja, hiperestimulação do sistema imunológico), muitas questões acerca do comportamento desses vírus nos imunossuprimidos, devido ao HIV, ganham grande relevância.

Nesse contexto, o presente estudo traz uma revisão integrativa da literatura sobre as implicações que a coinfeção do HIV pode trazer no transcorrer da patogênese do novo Coronavírus. Indivíduos que vivem com HIV, cujo *status* imunológico pode estar modulado pela linfopenia, exaustão linfocítica e demais características, terapia retroviral contínua para manutenção da estagnação do HIV, comorbidades infecciosas pela imunodepressão e demais contextos clínicos tendem a modificar o seu prognóstico. Assim, esta pesquisa teve como objetivo descrever os estudos que avaliaram as apresentações da coinfeção pelo SARS-COV2 em pessoas que vivem com HIV.

## 2 METODOLOGIA

O presente artigo objetiva a realização de uma revisão sistemática acerca do prognóstico da coinfeção pelo SARS-COV2 em indivíduos que vivem com HIV através de publicações que trazem levantamento de dados clínicos, laboratoriais e

epidemiológicos. Os estudos e artigos e analisados e filtrados são utilizados para a síntese do tema abordado.

Foi realizado uma pesquisa integrativa nas seguintes bases de dados *PubMed*, *Scielo* e Google Acadêmico com os seguintes indexadores: “HIV”, “*co-infection*” e “COVID-19”. Cerca de 48 artigos foram selecionados e destes 23 foram elegíveis. Foram selecionados relatos de caso, estudo de coorte, ensaios clínicos, levantamento de dados epidemiológicos. Todas com publicações entre 2019 e 2021, nos idiomas inglês e português.

De acordo com critérios de inclusão como: “Coinfecção de HIV e SARS-COV - diagnóstico; características clínicas e laboratoriais; epidemiologia; *performance* e desfechos clínicos; e mortalidade”. Observados fatores de exclusão como: enfoques de assuntos não relevantes à pesquisa excluindo cerca de 25 materiais.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um dos primeiros trabalhos publicados que demonstram os aspectos clínicos do SARS-COV2 em um paciente com HIV, foi um relato de caso de um paciente proveniente da China (ZHU et al., 2020). Nele, o paciente morador de Wuhan, apresentava febre e tinha achados de pneumonia viral na Tomografia computadorizada (TC) de tórax, bem como linfopenia, sinal de mau prognóstico nas infecções por SARS-COV2 (QIN et al., 2020), e níveis elevados de Proteína C Reativa (PCR), compatível com infecção viral. Após a admissão hospitalar foram realizados 4 exames PCR-RT, com *swab* nasofaríngeo, e nenhum deles foi positivo, o diagnóstico só foi fechado em SARS-COV2 quando foram encontrados genes ORF1ab do SARS-COV2 nas amostras, e quando o paciente soroconverteu IgM, o que demorou 2 meses. A explicação para esse retardo na soroconversão (o tempo médio para tal, é de 3 a 6 dias, após o início dos sintomas, na média) (LEE et al., 2010), foi explicada devido à exaustão linfocítica gerada pela infecção do HIV. O trabalho conclui que o paciente teve demora na depuração viral e que a doença teve um curso mais longo que o normal (maior que 2 meses), corroborando a hipótese de destruição linfocitária pela coinfecção SARS-COV2/HIV (WANG et al., 2020)

Em um estudo de coorte retrospectivo em New York, Stoeckle et al (2020), contando com um grupo amostral de 30 pessoas com HIV (PCH) e um grupo controle de 90, fez-se uma análise estatísticas de dados demográficos, comorbidades e índices sorológicos e citológicos para verificar implicações no transcorrer da infecção do SARS-COV2 em PCH. Não houve diferença significativa entre sintomas e achados laboratoriais

e radiográficos entre os grupos, exceto pela fração pequena (3%) dos pacientes com HIV necessitarem de suporte de oxigênio ao passo que o grupo controle foi de 14%. Além disso, os picos de níveis séricos de PCR foram estatisticamente maiores em pacientes sem HIV, o que os autores sugeriram ser uma evidência de uma resposta imune deficiente do paciente com HIV devido o estado de exaustão de células T e assim menor gravidade da infecção pelo SARS-COV2. Paralelamente, 27 dos indivíduos do grupo estavam com carga viral indetectável e 29 estavam sob uso de terapia antirretroviral (TARV) com inibidores de protease (que tem atividade contra o SARS-COV2 *in vitro* evidenciada), tais fatos podem ter contribuído para a tendência do grupo de PCH apresentar taxa mais baixas de insuficiência respiratória grave.

Outro estudo de coorte retrospectivo de New York, analisando dados dos prontuários eletrônicos do Hospital *Langone Health* apresentou descobertas interessantes sobre o assunto: Nesse estudo, os pacientes com SARS-COV2 e HIV positivos, tiveram uma contagem absoluta de linfócitos T mais alta, do que os pacientes negativos para HIV, mas positivos para SARS-COV2, fato esse que é paradoxal em relação a estudos anteriores que teorizaram que o HIV e o SARS-COV2, juntos, contribuíram para uma grande destruição no número de linfócitos T (WANG et al., 2020). Os pacientes positivos para HIV tiveram, ainda, uma tendência maior a admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica, achados de consolidação na TC e morte, porém, essa diferença em relação aos HIV negativos não foi estatisticamente relevante (KARMEN-TUOHY et al., 2020). Em conformidade com os achados do estudo de Stoeckle et al (2020), os picos de PCR também foram mais altos nos pacientes que vivem com HIV, quando comparados com os pacientes que não, relacionados a o prognóstico pior (KARMEN-TUOHY ET AL, 2020). Outro fato interessante encontrado neste estudo, é a maior tendência dos pacientes HIV e SARS-COV2 positivos, de terem uma superinfecção por pneumonia bacteriana, o que foi associado a um fator de mau prognóstico, pois, todos os pacientes que tiveram pneumonia bacteriana, em uma superinfecção com o SARS-COV2, morreram.

Partindo do entendimento de que a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda gerada pelo SARS-COV2, é acarretada por um excesso de citocinas, é lógico pensar que pacientes com HIV que são imunossuprimidos e que contraem o SARS-COV2, tem uma tendência a não desenvolver essa síndrome devido um estado de exaustão dos linfócitos T, fato esse que foi evidenciado pelo coorte retrospectivo de Stoeckle et al. (2020), outro fator que poderia contribuir como fator protetivo do desenvolvimento da doença grave

nesses pacientes, é o uso de certos antirretrovirais que in vitro, tem atividade contra o SARS-COV2, como o tenofovir e lopinavir-ritonavir, sendo o tenofovir disoproxil fumarato, o medicamento com mais resultados clínicos positivos em relação a outros medicamentos. Pensando sobre essa problemática, o autor utilizando dados do sistema público de uma cidade na África do Sul, fez um estudo de coorte retrospectivo que buscava encontrar fatores associados à morte por SARS-COV2, nos pacientes com HIV. Encontrou-se uma associação direta entre comorbidades como Diabetes, e hipertensão arterial sistêmica e o risco de contrair SARS-COV2, além disso, os pacientes HIV positivos, tinham maior tendência a ter comorbidades, devido ao processo de envelhecimento celular gerado pelo HIV. O autor ainda encontrou que os principais fatores de risco associados a probabilidade de pacientes positivos para SARS-COV2 e para HIV desenvolverem a doença grave, quando em comparação com pacientes positivo para SARS-COV2, mas não para o HIV, eram: Diabetes, Hipertensão Arterial Sistêmica, idade avançada, tuberculose atual ou prévia (uma grande proporção desses pacientes que faleceram tinham tuberculose atual ou prévia), células CD4 < 200 s células /  $\mu$ l no diagnóstico ou admissão de COVID-19, e sexo masculino. Por fim, foi observada mortalidade menor nesses pacientes HIV positivos em uso de tenofovir disoproxil fumarato, do que nos outros pacientes, não havendo diferença significativa quando foi analisado os outros antirretrovirais, o que está em concordância com o estudo de coorte com 90 pacientes realizado em *New York* (STOECKLE et al., 2020) (DAVIES, 2020).

Pesquisadores fazendo um estudo prospectivo observacional na Espanha, um dos países mais afetados pela pandemia de SARS-COV2, encontrou que pessoas infectadas pelo HIV têm um risco aumentado de ter SARS-COV2, ou doença grave principalmente aqueles com comorbidades, bem como que a contagem de células CD4 mais baixa é um fator de mau prognóstico nesses pacientes, fatos que estão em conformidade com o trabalho de (DAVIES, 2020). O fato novo e interessante encontrado, é que a taxa de infecção nos adultos, a apresentação clínica, e o risco de infecção por SARS-COV2, é modificado pelo uso de antirretrovirais nesses pacientes (VIZCARRA et al., 2020).

Masukume et al (2021), encontrou uma proporção igual entre pessoas com HIV e que contraíram SARS-COV2 e pessoas sem o vírus com HIV e que contraíram SARS-COV2, esses resultados o levam a crer que pessoas que vivem com HIV não tem risco aumentado de ter SARS-COV2. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que a presença de um mau prognóstico em pacientes com HIV e SARS-COV2 é devido a presença de comorbidades e não do HIV. Na mesma perspectiva deste estudo, outros autores já

conseguiram demonstrar que pessoas que vivem com HIV, e contraem SARS-COV2 não experimentam interações, morbidades e mortalidades desproporcionalmente maiores quando comparadas à população geral (TOOMBS et al., 2021).

Zhu et al (2020), relatou um caso impressionante onde um idoso de 61 anos, do distrito de Hankou, em Wuhan, na China, fumante inveterado de 20 a 30 cigarros dia, e com diabetes mellitus tipo 2, que foi diagnosticado há 2 anos e vinha sendo tratado com metformina, foi diagnosticado com HIV, após sentir sintomas de SARS-COV 2 e procurar um hospital de campanha. O paciente evolui com anormalidades clínicas muito semelhantes a população geral: Febre (39°), linfopenia leve, e uma tomografia computadorizada de tórax que revelou pneumonia com opacidades em vidro fosco (GGO) em bases do pulmão, bilateralmente, o paciente cursou com queda de saturação de oxigênio que chegou a 80%, porém, com o uso da máscara de oxigênio com um fluxo de 5 litros por minuto, a saturação alcançou 91%. Foi iniciado uma terapia antirretroviral, com lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg, além disso, foram usados alguns outros medicamentos anti-SARS-COV2 como a moxifloxacina, gama-globulina, e a metilprednisolona. O paciente evoluiu muito bem, e recebeu alta 19 dias depois, com recomendações de cumprir quarentena em casa. Nesse caso, o uso de antirretrovirais para controlar a carga viral do HIV parecem ter feito a diferença na evolução favorável do paciente.

Uma revisão sistemática de Mirzaei et al (2020), focada no tema SARS-COV2 entre pessoas que convivem com o HIV, constatou que não existem diferenças significativas entre as pessoas do sexo masculino e do sexo feminino em relação a idade, características clínicas, e gravidade da infecção por SARS-COV2, quando analisa-se aquela população. Nesse contexto, o estudo encontrou ainda, que a infecção por SARS-COV2 na população com HIV era mais comum nas pessoas do sexo masculino, e que, assim como nos indivíduos HIV negativos, a idade e as comorbidades são fatores de pior prognóstico. Além disso, constataram que hipertensão arterial sistêmica, diabetes Mellitus tipo 2, obesidade, dislipidemia, e doença pulmonar obstrutiva crônica são as comorbidades mais comuns nos pacientes com HIV positivo coinfectadas com SARS-COV2, e que essas, junto a idade avançada, são essencialmente os principais fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto nesses pacientes. No estudo referido, 2/3 dos pacientes infectados tinham alguma das comorbidades supracitadas, e a constatação final foi que elas são o principal preditor do prognóstico nesses pacientes e não o HIV em si. O trabalho termina demonstrando que

não conseguiu chegar a conclusões contundentes sobre a terapia antirretroviral melhorar ou não o prognóstico dos pacientes, e que os pacientes com HIV e SARS-COV2 que participaram do trabalho tiveram uma maior gravidade da doença, maior índice de morte, e uma proporção maior de internação.

Nesse contexto, Zhao et al (2020), relataram um caso, onde o paciente com HIV positivo e HCV concomitante, nunca teve cargas virais de SARS-COV2 presentes, quando estudado por PCR-RT, mas, tinha apresentação clínica e radiológica de pneumonia, além de ter um nível muito alto de IgM, anti- SARS-COV2, o que fechou o diagnóstico. Esse paciente evoluiu muito bem, assim como seu parceiro que também era HIV positivo. Esses fatos levaram o autor a sugerir que isso ocorreu devido aos antirretrovirais tomados pelos dois, que podem inibir a proliferação do SARS-COV2, ou a produção exacerbada de Interferon 1 gerada pelo HIV, este teria a capacidade de depurar o SARS-COV2. Por fim, esse paciente específico, evoluiu com anticorpos totais menores que a população geral, mas com quantidade de IgM maiores, nos pós SARS-COV2, as quantidades de linfócitos TCD8 e TCD4 do paciente foram aumentando, e os vírus HIV e o HCV se mantiveram negativo.

Byrd et al (2020) em sua experiência clínica em Rhode Island, nos Estados Unidos, sugeriu que o SARS-CoV-2 não se desenvolve de forma mais grave em pacientes com HIV que fazem uso de terapia antirretroviral. Pois a maioria dos pacientes em TARV (terapia antirretroviral) não precisaram ser hospitalizados e receberam apenas acompanhamento ambulatorial. Ademais as manifestações clínicas e curso da doença foram os mesmos dos pacientes sem HIV. Os autores sugerem que os antirretrovirais emtricitabina, lamivudina e tenofovir utilizados, não foram protetores contra a infecção do SARS CoV-2. Três pacientes hospitalizados com idade avançada e presença de comorbidades eram assintomáticos no teste, sugerindo que a infecção pode apresentar-se assintomática com ou sem a presença do HIV. Foi relatado ainda o caso de um paciente que permaneceu com PCR nasofaríngeo positivo por 38 dias, sendo o dele o maior tempo de duração até então, o maior tempo relatado era de 8 a 37 dias (ZHOU et al.,2020). Byrd et al (2020) não sabe ainda se esse tempo prolongado está associado ao HIV.

Em uma pesquisa realizada em Wuhan, epicentro inicial da pandemia de COVID-19 na China, identificou que dois dos pacientes hospitalizados mais imunossuprimidos, apresentaram pneumonia grave e não faziam uso prévio de antirretrovirais. Estes eram colegas de quarto, um sabia que tinha HIV e outro descobriu a infecção pelo HIV apenas quando foi internado pela COVID- 19. Ambos foram internados na Unidade de terapia

intensiva e receberam antirretrovirais. O artigo sugere que o tratamento com TARV, traz melhores prognósticos, como também protege os pacientes PWH a desenvolverem COVID-19 grave (HU, Y. et al., 2020). Analogamente aos resultados de Vizcarra et al (2020). Os autores sugerem ainda a hipótese de que há uma modulação baixa da tempestade de citocinas nos pacientes que têm o HIV controlado e que utilizam TARV. Todavia refere que é necessário mais estudo sobre essa questão.

Pesquisadores analisando o padrão da coinfeção de SARS-COV-2 e HIV, indicou que a baixa contagem de CD4 não leva a morte iminente do paciente, pois encontraram em um dos seus pacientes uma contagem baixa de CD4 ( $29 / \mu L$ ) e este não manifestou sintomas de COVID-19 e nem anormalidades na radiografia. Já os pacientes com contagem alta de CD4  $350 \mu L$  e  $695 / \mu L$  evoluíram para óbito. O artigo formula ainda a hipótese de que a contagem baixa de CD4, anteriormente a infecção pelo SARS-COV-2, pode ser um fator protetivo contra a resposta hiper imune do ser humano. Além disso, identificou que a taxa de gravidade e mortalidade do COVID-19 nos pacientes coinfectados foi maior do que as taxas da população geral. O estudo afirma que a proporção da idade avançada e a presença de comorbidades, maior nos pacientes coinfectados do que na população geral, contribuíram para as altas taxas de mortalidade e gravidade dos coinfectados. O artigo conclui que os pacientes que apresentam contagem baixa de CD4 e carga viral alta para HIV têm muita chance de se recuperar quando recebem tratamento adequado (GUO et al., 2020).

Em uma pesquisa retrospectiva em Tamil Nadu, na Índia, indicaram que a contagem alta ou baixa de T CD4 não influenciou no prognóstico dos pacientes coinfectados por SARS-COV-2, pois obtiveram uma taxa de 100 por cento de recuperação. Todos os pacientes do estudo mantiveram os sinais estáveis e não tiveram nenhuma complicação, mesmo os pacientes com comorbidades. Os sintomas apresentados foram comuns ao SARS-COV-2, com exceção de um paciente que apresentou oro - candidíase esofágica, a qual o artigo atribui ser uma infecção secundária ao SARS-COV-2 ou uma infecção oportunista por HIV devido ao uso tardio da TARV ou falha do tratamento. Ademais, o estudo relata que esse paciente apresentou infecção leve como os outros pacientes em HAART, sendo inconclusivo o papel da HAART no decurso e desfecho da coinfeção por SARS-COV-2. Os autores acreditam que os ARV utilizados. Darunavir, Lopinavir / Ritonavir e Remdesivir, podem exercer função protetiva e profilática na coinfeção por COVID-19, todavia concluem que mais estudos são necessários (MARIMUTHU et al., 2020).

Um relato de caso de um paciente de 37 anos, coinfectado por SARS-COV-2, que permaneceu com o teste sorológico negativo para IgM por 2 meses, após o início dos sintomas. Os autores atribuem esse acontecimento a destruição do sistema imune, realizada pelos dois vírus. Achado em consonância com o levantamento de dados de 452 pacientes com SARS-COV2, meses depois em Wuhan, o qual observou-se linfopenia nos pacientes graves (QYN et al., 2020). A ação de ambos os vírus pode implicar no curso prolongado do COVID-19 e ausência do anticorpo IgM no paciente, o qual foi admitido no hospital por febre há quase 1 mês e alterações pulmonares na tomografia sugestivas de infecção viral, foi então diagnosticado por *swab* nasofaríngeo positivo para o gene ORF1ab de SARS-COV-2. Após ser admitido desenvolveu febre alta de 39,4 C associada a dispnéia, palpitações e dor no peito, possuía contagem baixa de TCD4 de 34 / uL, queda constante dos linfócitos, IL-6 no soro era de 9,87 pg / mL e necessitou de oxigênio (10 L / minuto) através de máscara. Foi administrado corticoterapia com Metilprednisona 40 mg / dia por 5 dias e antibioticoterapia com Moxifloxacina que baixaram a febre alta de 39,4 C. Dentre os sintomas apresentados a hipoxemia persistiu por 1 mês, mesmo após iniciado o tratamento. Manteve-se a corticoterapia com Metilprednisona 200 mg total acompanhada de Arbidol para terapia antivírus, Tocilizumab também foi utilizado contra a tempestade de citocina, porém a IL-6 no soro não foi reduzida, aumentou para 141,4 pg/ ml (WANG et al., 2019).

No estudo de coorte realizado na cidade de *Langone Health* em *Nova York*, com pacientes infectados por SARS-COV- 2, comparou-se os resultados obtidos entre pacientes HIV positivos e os HIV negativos. Os pacientes coinfectados por HIV tiveram maiores taxas de internação na UTI, maior necessidade do uso de ventilação mecânica e maiores taxas de mortalidade, em comparação com os pacientes da coorte não HIV. Nas radiografias de tórax da coorte HIV positivo, foi maior a presença de anormalidades desde a admissão hospitalar até o desfecho dos casos. O estudo traz ainda, que 4 de seus pacientes adquiriram infecção bacteriana, três destes pacientes eram da coorte HIV positiva e os três morreram. A questão de a presença de infecções bacterianas serem preditoras de morte em HIV positivos foi colocada pelos autores como pauta para mais estudos futuros, bem como a possibilidade do SARS-COV-2 aumentar as chances de se adquirir pneumonias secundárias nessa mesma coorte. Todos os pacientes HIV positivos estavam em TARV ativa e prévia à admissão hospitalar, apenas um paciente apresentava a contagem de CD4 inferior a 200/ mL e carga viral maior que 50/ mL. Dessa forma, não relacionam as descobertas ao HIV ou AIDS mal controlada. Apesar do que foi citado, os

autores concluem dizendo que os pacientes HIV positivos podem não ter resultados piores que os pacientes HIV negativos, quando infectados por SARS-COV-2 (TUOHY, S. K.et. al, 2020).

Relato de caso de um paciente com HIV descoberto há mais de 10 anos que foi diagnosticado com COVID-19 em abril de 2020 e apresentou um curso leve da doença por SARS-COV2. O paciente deu entrada no pronto socorro com sintomas de cefaleia há 6 dias, febre (38,6 C), tosse seca e dor de garganta. Pelo fato dele fazer frequentes viagens a outros países e pela queixa de infecção via aérea superior ele foi internado. Foi então, realizado *swab* de nasofaringe que testou positivo para SARS-COV-2. No histórico médico do paciente do final de 2010, foi relatado o início da terapia antirretroviral, imediatamente após o diagnóstico de HIV, utilizando tenofovir, lamivudina e efavirenz (posteriormente substituída por rilpivirina). Essa mesma TARV foi continuada, não foram utilizados inibidores de proteases e nenhum tratamento específico fora do estabelecido para COVID-19, pois seu quadro era leve. A carga viral do paciente era indetectável desde 2011 e permaneceu assim, durante a infecção pelo SARS-COV-2. A contagem de CD4 passou de 900 células / mL até 2015 para 680 células m/L em 2020. O exame físico e laboratorial apresentava-se normais desde a admissão; ausculta de pulmão normal, hemograma completo sem citopenia, exames de função renal e hepática sem alterações, radiografia de tórax sem consolidações ou infiltrados (SUN, L.J. et. al, 2020).

O curso e desfecho da coinfeção no paciente, surpreenderam os autores, pois os estudos sugerem que o sistema imunológico do paciente com HIV não se recupera mesmo após o uso de terapia antirretroviral, mas o paciente teve um bom prognóstico e alta para casa em 14 dias. Os autores não sabem dizer se a resposta imunológica atenuada por ser ter HIV crônico por mais de 10 anos contribuíram para o curso leve da doença, faz -se necessário mais estudos sobre o assunto. Concluem dizendo que como ocorrido neste caso, nem todos os pacientes HIV positivos estarão propensos a desenvolver COVID-19 grave (THOMAS, A.et al, 2019; ELREFAEI,M. et al,2004).

Nakamoto et al (2021), relataram o caso de um paciente HIV positivo coinfectado por SARS-COV-2 que não fazia uso prévio de TARV, em Tóquio, Japão. O homem de 28 anos, não estava com HIV controlado devido à falta da terapia antirretroviral. Apesar disso, ele não desenvolveu um curso clínico grave da doença, adquiriu pneumonia por COVID-19, mas se recuperou em 9 dias. A carga viral do HIV diminuiu durante a fase aguda e aumentou durante a fase de recuperação. Com o objetivo de evitar o surgimento da síndrome de reconstituição imunológica (IRIS) a TARV foi administrada após não

detectar -se mais a presença de SARS-COV-2. Os autores sugerem que os pacientes coinfetados por COVID-19, sem tratamento prévio, devem ser acompanhados para evitar IRIS por administração de ART.

Kanwugu et al (2020) em um estudo de coorte retrospectivo, observaram que na evolução do quadro clínico dos pacientes, mais da metade dos casos de coinfeção por SARS-COV-2 tiveram um curso clínico sem complicações, considerados casos leves e moderados (65,1%) enquanto a outra parte (34,9%) cursaram com complicações sendo considerados casos graves ou críticos que precisaram de oxigenoterapia e/ ou internação em UTI. A taxa de mortalidade de COVID -19 entre a população global e a população com HIV varia entre os países, todavia o Reino Unido e os Estados Unidos são os países que têm as taxas de mortalidade mais altas na população coinfetada por HIV do que a população geral sem HIV. Sendo de 27,7% no Reino Unido e 13,9% nos Estados Unidos, as diferenças das taxas de mortalidade do COVID-19 foram atribuídas às diferenças demográficas, diferenças nos números de pessoas testadas, entre outros fatores. Ademais, mesmo os pacientes imunossuprimidos em TARV prévia não ficaram livres de desenvolverem COVID-19 grave e que a ART padrão (remdesivir, tenofovir e lopinavir) pode não proteger o paciente PWH contra o SARS-COV-2, indo contrário a sugestão de Davies (2020). Além disso, o artigo traz a forte associação entre a baixa contagem de CD4 e o COVID-19 grave. Dos pacientes com SARS-COV-2 graves, 61% tinham a contagem de CD4 inferior a 200 células/  $\mu$ L. Quanto a presença de comorbidades nos pacientes PWH coinfetados SARS-COV-2, a hipertensão arterial crônica foi a mais prevalente nessa população, seguida da diabetes. Ademais identificou- se que a maioria dos pacientes mortos possuíam múltiplas comorbidades e segundo o artigo isso pode ter contribuído mais para as altas taxas de mortalidade do que a presença de HIV por si só.

Patel (2021) realizaram um estudo de coorte retrospectivo em Tampa no estado norte-americano da Flórida, analisando os estudos sobre os pacientes coinfetados com HIV e SARS-COV-2. Observou-se que nem todos os casos da coinfeção irão evoluir favoravelmente a sua recuperação e que o papel do HIV no curso clínico do COVID-19 ainda não está claro. Além disso, relatam que há revisões que não apresentam estudos mais extensos dos casos, evidenciando a necessidade de mais pesquisas e consequentemente possibilitaria o conhecimento de mais informações sobre a coinfeção; não apresentam resultados contraditórios entre as populações, que permitiria comparar a incidência do COVID-19 nos paciente com e sem HIV, dados básicos, como história sexual, uso de TARV e uso de drogas. Dessa forma, concluem dizendo que se deve ter

cuidado ao definir o prognóstico dos pacientes coinfectados com base nesses estudos pois muitos podem fornecer dados infundados e fornecerem uma falsa segurança quanto a coinfeção HIV e SARS-COV-2.

No estudo de coorte retrospectivo realizado em um hospital dos Estados Unidos, compararam os resultados apresentados entre 254 pessoas hospitalizadas por COVID-19 sem HIV e 23 pacientes com HIV coinfectados por SARS-COV-2. Nessa comparação foi identificado que os indivíduos com HIV obtiveram menor incidência de internações nas unidades de terapia intensiva (UTI), menor necessidade de ventilação mecânica e menor morte hospitalar do que o grupo não HIV. A maioria dos pacientes com HIV apresentavam níveis elevados de CD4 mais de 200 /  $\mu$ l e carga viral indetectável e três pacientes que tinham AIDS avançada apresentavam CD4 inferior a 200/ $\mu$ l, felizmente ambos receberam alta hospitalar. No que tange o uso prévio de inibidores de protease, INI (inibidores da integrase) ou NNRTI (não-inibidores de transcriptase reversa) e as classes de TAR não foram encontrados foram observados nenhuns benefícios no uso prévio (NAGARAKANTI, S.R.et al, 2021).

Um consenso emergente na comunidade sugere que não é o HIV um preditor de mau prognóstico nos pacientes coinfectados por SARS-COV-2, mas sim a presença de múltiplas comorbidades, idade avançadas e sexo masculino. O artigo relata também que o transplante de órgãos sólidos contribuiu para a cura do COVID-19 de vários pacientes, inferindo que é improvável que esse procedimento contribua para o falecimento de pacientes coinfectados. Os autores relatam ainda que no estudo de Toombs et al (2021), existia um paciente com a carga viral alta maior que um milhão de cópias por mL e uma baixa contagem de CD4 de 50 células por  $\mu$ L, mas apesar disso, ele se recuperou bem e evoluiu com alta hospitalar, HIV e o HCV se mantiveram indetectáveis (MASUKUME, G. et al, 2021).

Outro estudo retrospectivo, sugeriu que a infecção pelo SARS-COV2 em pacientes com HIV não altera o diagnóstico, nem o perfil clínico dos pacientes, tendo eles os mesmos sintomas e manifestações de imagem de pneumonia viral típica que um paciente com apenas SARS-COV2. Em termos de análise de gravidade da infecção, o trabalho constatou que os pacientes coinfectados com HIV e SARS-COV2 tiveram febre alta de duração longa e demora na recuperação da imagem pulmonar. A principal hipótese para esses achados são a resposta com anticorpos anti-SARS-COV2 atrasados que aparecem nos pacientes portadores de HIV. Por fim, os antirretrovirais não mudam de maneira significativa a evolução clínica da doença gerada por SARS-COV2, nem servem

como profilaxia. Além disso, o estudo demonstrou que pacientes coinfectados com SARS-COV2 e HIV tiveram maior tendência a ter linfocitopenia grave, e tenderam a demorar mais para se recuperar dessa linfocitopenia, eles propuseram que isso explicaria o maior tempo que os pacientes coinfectados levam para gerar anticorpos anti-SARS-COV2, o que, por sua vez, pode ser uma das causas do pior prognóstico do paciente coinfectado (YANG et al., 2021).

### 3.1 PROGNÓSTICO

Os atuais estudos sobre a fisiopatologia do SARS-COV2, evidenciam que não é o vírus em si que gera o mau prognóstico do paciente, mas, sim, a tempestade de citocinas é a principal responsável pelo desenvolvimento da lesão grave nos principais órgãos (STOECKLE et al., 2020). Diante desse modelo fisiopatológico, diversos autores afirmam que pacientes com HIV coinfectadas por SARS-COV2 poderiam ter um melhor prognóstico com relação à população geral, pois, como já descrito, o HIV se apodera dos linfócitos T (Principalmente o subgrupo TCD4), sendo, um grande fator de exaustão, e exaurimento dessas. Como elas são muito importantes no desenvolvimento de citocinas, o paciente com HIV, logicamente teria uma menor capacidade de gerar a tempestade de citocinas, e assim estaria de certa forma protegido da forma grave da infecção do SARS-COV2.

Essa informação é lógica, mas não é comprovada, e não pode ser aceita por membros da comunidade, tampouco usada para se propagar falsas informações de que pacientes com HIV não precisariam se preocupar com o vírus SARS-COV2, como foi feito em certos países (ADADI ; KANWUGU, 2021). Isso se materializa quando analisamos dados dos artigos mais novos feitos com relação ao SARS-COV2, nestes se nota grande divergência de informações, e enormes diferenças entre os estudos e a população analisada como se pode notar no quadro 1 exposto abaixo:

Quadro 1 - Conclusões dos estudos sobre o prognóstico da coinfeção HIV & SARS-COV2

AUTORES, ANO	CONCLUSÕES	PIOR PROGNÓSTICO ?
(STOECKLE et al. 2020)	Sugestão de que uma resposta imune deficiente do paciente com HIV, devido ao estado de exaustão das células T, gera uma menor gravidade de infecção pelo SARS-COV2	NÃO
(VIZCARRA et al., 2020)	Pior prognóstico, principalmente naqueles com comorbidades	SIM
(DAVIES, 2020)	Pior prognóstico, principalmente naqueles com comorbidades	SIM
(ZHU et al., 2020)	Paciente mesmo com comorbidades, teve boa evolução	NÃO
(MIRZAEI et al., 2020)	Idade avança e presença de muitas comorbidades são preditores de pior prognóstico	SIM
(BYRD et al., 2020)	Pior prognóstico, principalmente naqueles com comorbidades, presença de fatores de risco, idade avançada.	SIM
(ZHAO et al., 2020)	Disfunção imunológica gerada pelo HIV <sup>1</sup> , excesso de INF1 <sup>2</sup> gerado pelo HIV, ou uso de antirretrovirais podem ter definido o bom prognóstico do paciente	NÃO
(HU et al., (2020)	TARV <sup>3</sup> prévia traz melhor prognóstico	SIM
(GUO et al., 2020)	Contagem baixa de TCD4 <sup>4</sup> não leva a morte iminente do paciente, pode ser um fator protetivo contra a resposta imune do ser humano	NÃO
(MARIMUTHU et al.,2020)	Contagem alta ou baixa de TCD4 <sup>4</sup> não influenciou no prognóstico	NÃO
(WANG et al., 2019)	Paciente apresentou IgM indetectável durante dois meses, isso se deve a destruição dos linfócitos T e B pelo HIV <sup>1</sup> e SARS-COV2 <sup>5</sup>	SIM
(TUOHY et. al., 2020)	Não obteve conclusões sólidas acerca do prognóstico.	NÃO SE APLICA
(SUN et. al, 2020)	Nem todos os pacientes que vivem com HIV desenvolvem SARS-COV2 <sup>5</sup> grave	NÃO
(NAKAMOTO et al., 2021)	Não obteve conclusões sólidas acerca do prognóstico.	NÃO SE APLICA
(KANWUGU et al., 2020)	A presença de múltiplas comorbidades contribuiu mais para as altas taxas de mortalidade do que a presença de HIV <sup>1</sup> por si só.	SIM
(PATEL et al., 2021)	Não obteve conclusões sólidas acerca do prognóstico.	NÃO SE APLICA
(NAGARAKANTI et al., 2021)	Não obteve conclusões sólidas acerca do prognóstico.	NÃO SE APLICA
(MASUKUME et al, 2021),	A presença do HIV <sup>1</sup> não define mau prognóstico.	NÃO
(YANG et al., 2021)	Presença de HIV <sup>1</sup> aumenta a chance de linfocitopenia grave, e retarda o tempo de aparecimento dos anticorpos anti-SARS-COV2	SIM
(ADADI; KANWUGU 2021)	Pacientes HIV <sup>1</sup> que aderem à terapia antirretroviral tem chance menor de ter a forma grave do SARS-COV2 <sup>5</sup>	NÃO

<sup>1</sup>Vírus da imunodeficiência humana; <sup>2</sup>Interferon - tipo I; <sup>3</sup>Terapia antirretroviral; <sup>4</sup> Linfócitos TCD4+; <sup>5</sup> Síndrome respiratória aguda grave- Coronavírus;

Nesse contexto torna-se muito difícil afirmar algo com precisão, mas, pode-se numericamente analisar alguns pontos, que acabam confrontando a teoria explicitada acima, esses pontos são materializados por meio do quadro 2, exposto abaixo:

Quadro 2 - Características do coinfetado em desenvolver pior prognóstico descritas pelos autores

AUTORES, ANO	FATORES QUE PREDISUSERAM PIOR PROGNÓSTICO
(QIN et al., 2020)	Linfocitopenia grave
(KARMEN-TUOHY et al., 2020)	Picos de PCR <sup>1</sup> , maior tendência a superinfecção por pneumonia bacteriana
(DAVIES, 2020)	Diabetes, HAS <sup>2</sup> ; idade avançada; Tuberculose atual ou prévia; CD4 < 200 células/ul
(VIZCARRA et al., 2020)	Linfocitopenia
(MASUKUME et al., 2021)	Comorbidades, e não o HIV <sup>3</sup>
(MIRZAEI et al., 2020)	HAS, Diabetes Mellitus -I I, obesidade, dislipidemia, e DPOC <sup>4</sup> , idade avançada, mas não a infecção pelo HIV.
(BYRD et al., 2020)	Idade avançada e presença de comorbidades
(ZHAO et al., 2020)	Sem conclusões acerca desse fim
(HU et al., 2020)	O não uso de TARV <sup>5</sup> prévia traz pior prognóstico
(GUO, W. et al., 2020)	idade avançada e a presença de comorbidades
(MARIMUTHU et al., 2020)	Sem conclusões acerca desse fim
(WANG et al., 2019)	Sem conclusões acerca desse fim
(KARMEN-TUOHY et al., 2020)	Sem conclusões, porém sugere que SARAS-COV-2 <sup>6</sup> pode favorecer infecções bacterianas em pacientes que vivem com HIV, e que mais estudos são necessários.
(SUN et al., 2020)	Sem conclusões acerca desse fim
(NAKAMOTO, N. et al., 2021)	Sem conclusões acerca desse fim
(KANWUGU et al., 2020)	Presença de múltiplas comorbidades favorece pior prognóstico
(PATEL et al., 2021)	Sem conclusões acerca desse fim
(NAGARAKANTI et al., 2021)	Presença de AIDS <sup>7</sup> avançada
(MASUKUME, G. et al., 2021)	Múltiplas comorbidades, idade avançada e sexo masculino
(YANG et al., 2021)	Linfocitopenia mais grave e com maior tempo de convalescença; tempo de soroconversão dos anticorpos Anti-SARS-COV2 maiores
(ADADI; KANWUGU, 2021)	Pacientes com HIV não tem risco maior de adquirir SARS-COV2; à quantidade de Linfócitos CD4 está diretamente relacionado a capacidade do hospedeiro de desenvolver a forma grave do SARS-COV2

<sup>1</sup>Proteína C reativa; <sup>2</sup>Hipertensão arterial sistêmica; <sup>3</sup>Vírus da imunodeficiência humana; <sup>4</sup>Doença pulmonar obstrutiva crônica; <sup>5</sup>Terapia antirretroviral; <sup>6</sup>Síndrome respiratória aguda grave- Coronavírus; <sup>7</sup>Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

#### 4 LINFOPENIA

Diversos artigos demonstraram que quanto menor o número de Linfócitos TCD4 pior será o prognóstico do paciente (ADADI; KANWUGU, 2021). Antagonicamente à fisiopatologia conhecida do SARS-COV2, pois, na medida em que o paciente tem menos linfócitos TCD4, menor a tendência de desenvolver SARS-COV2 grave, porém não foi observado isso (STOECKLE et al. 2020). Yang et al (2021) na tentativa de explicar esse fato contraditório, teorizou que a linfocitopenia está diretamente relacionada a demora na soroconversão, isso ocorre, pois, o linfócito T virgem na zona T dos linfonodos é ativado através da exposição ao MHC II conjugado ao antígeno proteico do vírus, esse só foi ativado na célula B, devido aos receptores CD dessa, que são capazes de “forçar” o linfócito B a expor o MHC II. O MHC II é conjugado com os receptores T dos linfócitos T, e então isso permite que a célula B gere coestimuladores como o B7, e que os linfócitos T gerem receptores para esses coestimuladores, como o CD28. A interação entre esses

receptores e seus respectivos agonistas, é essencial para o próximo passo, que é a geração de citocinas (necessárias para ativação das células B) pelas células T e de CD40L, bem como, a geração do receptor CD40 nas células B (CRUVINEL et al., 2010).

A ligação do receptor CD40 ao seu ligante (CD40L), tem implicações significativas, como: recrutamento da proteína ligadora de genes TRAF, que é responsável por ativar o NF- $\kappa$ B, e o AP-1 (Fatores de ativação genética importantes para geração de citocinas inflamatórias, que ajudaram a célula B a aumentar a produção de anticorpos, diferenciá-los, e a crescer); Proliferação das células B; Formação do centro germinativo; Expressão da enzima AID, crítica na mudança somática e mudança de isótopo.

Após a interação das células T e B, supracitada, a célula B ativa pode migrar para dentro do centro germinativo, e encontrar as células T foliculares, que são especializadas. A interação entre células T foliculares, e as células B é essencial para gerar células B de vida longa (memória), com alta mutação somática, e com alta capacidade de produzir anticorpos IGG especializados (CRUVINEL et al., 2010; JÚNIOR et al., 2010). Sob esta óptica consegue-se entender, que a linfopenia está diretamente relacionada ao atraso na geração de anticorpos, bem como, a diminuição da quantidade de linfócitos B de memória e de anticorpos IgG especializados.

O que vem sendo constatado por diversos autores, é a correlação direta entre o atraso na geração de anticorpos, e a maior gravidade da infecção pelo SARS-COV2. Essa afirmação nos leva a questionar o conhecimento atual sobre a fisiopatologia do SARS-COV2, e coloca os anticorpos e os linfócitos TCD4 em evidência, como peça-chave na proteção e diminuição da resposta imune do corpo ao vírus, deixando as citocinas em um segundo plano.

## **5 COMORBIDADES E A IDADE AVANÇADA**

Outro ponto muito importante, e por diversas vezes citado por muitos autores, é com relação às comorbidades. É quase uma unanimidade a afirmação de que elas são um fator muito importante para a determinação do mau prognóstico do paciente. Estudos demonstraram que a presença de Dislipidemia, Diabetes, Hipertensão, tuberculose prévia, estão diretamente relacionadas ao prognóstico do paciente (VIZCARRA et al., 2020) (DAVES, 2020) (MIRZAEI et al., 2020)(BYRD et al, 2020)(KANWUGU et al., 2020)(GUO et al., 2020)(MASUKUME et al, 2021), alguns afirmam, inclusive, que a

presença de comorbidades é um fator mais importante, na determinação do prognóstico, do que a própria presença do HIV (MASUKUME et al., 2021) (MIRZAEI et al., 2020).

Essa constatação é preocupante, visto que um alto número de pacientes portadores de HIV têm comorbidades devido ao efeito envelhecimento precoce, gerado pelo vírus (DAVES, 2020).

Outro ponto importante a ser destacado, é a determinação do envelhecimento como fator de mau prognóstico nos coinfectados por HIV e SARS-COV2 (MASUKUME et al., 2021) (NAGARAKANTI et al., 2021)(GUO et al., 2020); (BYRD et al., 2020) (MIRZAEI et al., 2020); DAVIES, (2020). A principal explicação para essa afirmação, seria a mesma que se dá a pacientes que têm múltiplas comorbidades: A diminuição da capacidade fisiológica do organismo de responder a estímulos nocivos. Diante disso, teoriza-se que a presença de idade avançada, múltiplas comorbidades, e linfopenia (principalmente queda nos linfócitos TCD4), são os principais fatores que influenciam no pior prognóstico dos pacientes coinfectados por HIV e SARS-COV2.

## 6 QUADRO CLÍNICO

Com base nas evidências até o momento da publicação desta revisão, houve congruência de sintomas apresentados pelos pacientes coinfectados HIV e SARS-COV2 conforme descrito no Quadro 3 a seguir. Partindo do consenso sobre o papel crítico da tempestade de citocinas na imunopatogênese e mortalidade do novo Coronavírus (YE, Q. et al., 2020), postulou-se que indivíduos imunossuprimidos teriam, por lógica, quadro clínico brando e benigno. Porém, nota-se uma tendência de não haver implicação significativa do transcorrer da apresentação clínica da infecção pelo SARS-COV2 em pessoas que vivem com HIV. Além disso, devido ao comprometimento da performance de gerar resposta imune humoral e celular contra o SARS-COV, os autores relataram demora no surgimento e soroconversão de anticorpos que implica em intervalos maiores de viremia e depuração viral, além de espaçamento no intervalo de tempo de sintomas inespecíficos de virose, tal como febre (YANG et al., 2021). Paralelamente, por ter uma maior suscetibilidade a infecções secundárias (BRUCHFELD, J. et al., 2015), os pacientes que desenvolveram infecções secundárias ao HIV, além do SARS-COV2, tiveram maior mortalidade.

Quadro 3 - Comparação se houve disparidades entre as apresentações clínicas de indivíduos coinfectados e a população geral descrita pelos autores

Autores, ano	Congruência entre a apresentação clínica dos coinfectados e a população geral
(MASUKUME et al., 2021)	Proporção igual entre pessoas com HIV e que contraíram SARS-COV2 <sup>1</sup> , e pessoas sem o vírus com HIV e que contraíram SARS-COV2, esses resultados o levam a crer que pessoas que vivem com HIV <sup>2</sup> não tem risco aumentado de ter SARS-COV2
(MIRZAEI et al., 2020)	Sintomas Clínicos iguais, Proporção entre pessoas de pessoas coinfectadas comparada a população geral era igual
(BYRD et al., 2020)	Sintomas clínicos comuns aos apresentados pela população geral
(ZHAO et al., 2020)	Sintomas clínicos comuns aos apresentados pela população geral
(HU et al., 2020)	Sintomas clínicos comuns ao SARS-COV2, além de anorexia e depressão
(GUO et al., 2020)	Sintomas clínicos comuns ao SARS-COV2, maior taxa de mortalidade e gravidade nos coinfectados.
(MARIMUTHU et al., 2020)	Sintomas comuns ao SARS-COV2, além de candidíase oral e esofágica em um paciente sem TARV prévia
(WANG et al., 2019)	Febre e hipoxemia durante 1 mês, IgM <sup>3</sup> ausente no soro por mais de 2 meses.
(KARMEN-TUOHY et al., 2020)	Três pacientes HIV positivos com pneumonia bacteriana que evoluíram ao óbito
(NAKAMOTO et al., 2021)	Paciente sem TARV <sup>4</sup> previa desenvolveu pneumonia leve e se recuperou bem
(KANWUGU et al., 2020)	Sintomas clínicos comuns ao covid; EUA e Reino unido sob uso de TARV prévia não ficaram livres de desenvolverem COVID-19 grave
(PATEL et al., 2021)	Não descreveu informações sobre esse assunto aspecto
(NAGARAKANTI et al., 2021)	Sintomas clínicos comuns aos apresentados pela população
(MASUKUME et al., 2021)	Não descreveu informações sobre esse assunto aspecto
(YANG et al., 2021)	Duração maior da febre; Febre maior;
KANWUGU; ADADI, (2021)	Não descreveu informações sobre esse assunto aspecto

<sup>1</sup>Síndrome respiratória aguda grave- Coronavírus; <sup>2</sup>Vírus da imunodeficiência humana; <sup>3</sup>Imunoglobulina do tipo M; <sup>4</sup>Terapia antirretroviral;

## 6.1 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Para alguns autores o uso de antirretrovirais, principalmente de forma prévia, parece estar associado aos melhores prognósticos na coinfecção por SARS-COV 2 e parece proporcionar um curso clínico mais leve da COVID-19, quando comparado aos pacientes sem TARV prévia. Porém em outros estudos, foram mencionados que o uso de TARV prévia não levou a um melhor prognóstico, ou isentou do desenvolvimento da forma grave da COVID-19.

Além do melhor prognóstico advindos do uso de TARV prévia, relatada em alguns estudos, fatores como a apresentação clínica, a taxa e risco de infecção por SARS-COV2 foram melhores nesses pacientes. O uso do antirretroviral Tenofovir Disoproxil

Fumarato, foi citado como contribuinte para a diminuição da taxa de insuficiência respiratória e como agente ativo de melhor prognóstico do paciente. Diante das controvérsias existentes sobre esse assunto, se faz necessário mais estudos que abranjam o uso dos antirretrovirais e os resultados como prognóstico, quadro clínico e evolução obtidos na coinfeção por SARS-COV2 e HIV.

Quadro 4 - Uso de antirretrovirais: Conclusões acerca do prognóstico descritas pelos autores

AUTORES, ANO	CONCLUSÕES
(STOECKLE et al., 2020)	Uso de terapia antirretroviral com inibidores de proteases podem ter contribuído para apresentar uma taxa mais baixa de insuficiência respiratória grave nos pacientes que contraíram o SARS-COV2 <sup>1</sup> . Sendo o uso de tenofovir, disoproxil fumarato o único com associação estatística positiva
(DAVIES, 2020)	O uso de tenofovir disoproxil fumarato foi associado a melhor prognóstico por HIV <sup>2</sup> , não havendo diferença estatística nos outros
(VIZCARRA et al., 2020)	Taxa de infecção nos adultos, a apresentação clínica, e o risco de infecção por SARS-COV2, é modificado pelo uso de antirretrovirais nesses pacientes
(TOOMBS et al., 2021)	Outros autores já conseguiram demonstrar que pessoas que vivem com HIV, e contraem SARS-COV2 não experimentam internações, morbidades, e mortalidades desproporcionalmente maiores quando comparadas a população geral
(MIRZAEI et al., 2020)	Não obteve relevância estatística para gerar conclusões quanto à TARV <sup>3</sup>
(BYRD et al., 2020)	Os autores sugeriram que emtricitabina, lamivudina e tenofovir não eram completamente protetores contra a infecção por SARS-CoV-2
(ZHAO et al., 2020)	Possível determinante do bom prognóstico do paciente
(HU et al., 2020)	O prognóstico é melhor em pacientes com TARV prévia
(GUO et al., 2020)	Não obteve conclusões sobre o uso de TARV
(MARIMUTHU et al., 2020)	O paciente sem uso prévio de TARV evolui bem como os outros pacientes em TARV prévia.
(WANG et al., 2019)	Não obtiveram conclusões sólidas sobre o uso de TARV, não relatou quais foram utilizados
(KARMEN-TUOHY et al., 2020)	Não obtiveram conclusões sobre o uso de TARV, mas relatou que HIV ou AIDS <sup>4</sup> mal controladas não corrobora desenvolvimento de infecção bacteriana dos pacientes
(SUN et al., 2020)	Relata que o paciente em TARV prévia teve um curso leve do SARS-COV2
(NAKAMOTO et al., 2021)	Paciente sem TARV prévia teve curso clínico brando de SARS-COV2
(KANWUGU et al., 2020)	Pacientes em TARV prévia não ficaram livres de desenvolverem SARS-COV2 grave
(PATEL et al., 2021)	Não obteve relevância estatística para gerar conclusões quanto à TARV
(NAGARAKANTI et al., 2021)	No que tange o uso prévio de inibidores de protease, INI (inibidores da integrase) ou NNRTI ( não-inibidores de transcriptase reversa de nucleotídeos) e as classes de TAR não foram observados nenhum benefícios no uso prévio.
(MASUKUME et al., 2021)	Não obteve conclusões sobre o uso de TARV
(YANG et al., 2021)	Uso de TARV não interferiu no prognóstico
(ADADI; KANWUGU, 2021)	TARV previa sem comorbidades tem chance de serem curados de SARS-COV2.

<sup>1</sup>Síndrome respiratória aguda grave- Coronavírus; <sup>2</sup>Vírus da imunodeficiência humana; <sup>3</sup>Terapia antirretroviral; <sup>4</sup>Síndrome da imunodeficiência Adquirida;

## 7 CONCLUSÃO

Em suma, nota-se que os pacientes que vivem com HIV não possuem um risco aumentado de contrair o SARS-COV-2 e que os sintomas apresentados por eles não são mais exacerbados do que os apresentados por pacientes sem HIV. Além disso foi observado no presente estudo, o fato da presença de comorbidades ser um fator de pior prognóstico tanto para os indivíduos com a coinfeção tanto para os indivíduos infectados apenas pelo SARS-COV-2. Ademais notou-se em alguns estudos, que o uso de TARV prévia nos coinfectados por HIV e SARS-COV2 poderia favorecer um melhor prognóstico e trariam uma chance menor de desenvolverem a forma grave da COVID-19, quando comparava-se aos pacientes sem TARV previa. No que tange aos TCD4, sua baixa contagem, poderia funcionar como um fator protetivo contra resposta hiper imune do organismo do coinfectado. Dessa forma, as informações obtidas até o presente estudo vem para contribuir para o conhecimento da resposta do organismo frente às duas já citadas infecções, todavia, muitos estudos têm metodologias diferentes, são feitos em populações diferentes, e não usam a mesma padronização de conceitos, o que dificulta uma análise mais aprofundada do tema, assim, faz-se necessário mais estudos relacionados aos aspectos encontrados, e mais padronização, para que se possa entender melhor a real problemática dos pacientes coinfectados por HIV e SARS-COV2.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, A. H. *Imunologia Celular e Molecular*. 9 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.

ADADI, P.; KANWUGU, O. N. Living with HIV in the time of COVID-19: A glimpse of hope **Journal of Medical Virology**, v.93, n.1, p. 59-60, 2021.

BACCHETTI, P. Incubation period of AIDS in San Francisco. **Nature**, 1989.

BRUCHFELD, J.; CORREIA-NEVES, M.; KALLENIOUS, G. Tuberculosis and HIV coinfection. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 7, p. 1–16, 2015.

BYRD, K. M. et al. SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. **Journal of International AIDS Society**, p. 529–530, 2020.

CADOGAN, M.; DALGLEISH, A. G. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 11, p. 675–684, 2008.

CRUVINEL, W. DE M. et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 436–461, 2010.

DAVIES, M.-A. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. **medRxiv**, p. 1–21, 2020.

EMANUELE, F.-B. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell’Istituto Superiore di Sanità**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2010.

GUO, W., MING, F., FENG, Y., ZHANG, Q., MO, P., LIU, L., GAO, M., TANG, W., & LIANG, K. Patterns of HIV and SARS-CoV-2 co-infection in Wuhan, China. **Journal of the International AIDS Society**, v.23, n.7, p. 2–4, 2020.

HU, Y., MA, J., HUANG, H., & VERMUND, S. H. Coinfection with HIV and SARS-CoV-2 in Wuhan, China: A 12-Person Case Series. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 85, n.1, p. 1–5, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**. v.395, n.10223, p.497-506, 2020.

JÚNIOR, D. M. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552–580, 2010.

KANWUGU, O. N., & ADADI, P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. **Journal of Medical Virology**, v.93, n.2, p. 726–732, 2021.

KARMEN-TUOHY, S. et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 85, n. 1, p. 6–10, 2020.

LEE, H. K. et al. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43. **Journal of Veterinary Science**, v. 11, n. 1, p. 165–167, 2010.

LI, C., & XU, X. Host Immune Responses to SARS Coronavirus in Humans. **Molecular Biology of the SARS-Coronavirus**, p.259–278, 2009.

MAARTENS G.; CELUM C.; LEWIN, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, p.258-271,2014.

MARIMUTHU, J., KUMAR, B. S., & GANDHI P., A. HIV and SARS CoV-2 coinfection: A retrospective, record-based, case series from South India. **Journal of Medical Virology**, v.93, n.1, p. 163–165, 2021.

MASUKUME, et al. COVID-19 and HIV co-infection an emerging consensus. **Journal of Medical Virology**, v.93, n.1, p.170–171, 2021.

MIRZAEI, H. et al. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. **AIDS and Behavior**, n. 0123456789, p. 1–8, 2020

NAGARAKANTI, S. R., OKOH, A. K., GRINBERG, S., & BISHBURG, E. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. **Journal of Medical Virology**, v.93, n.3, p. 1687–1693, 2021.

NAIF, H. M. Pathogenesis of HIV Infection. **Infectious Disease Reports**, v.5, n.1, p. 26-30, 2013

NAKAMOTO, T. et al. A case of SARS-CoV-2 infection in an untreated HIV patient in Tokyo, Japan. **Journal of Medical Virology**, v.93, n.1, p. 40–42, 2021.

PATEL, R. H. (2021). Clinical outcomes and prognosis of patients with HIV and SARS-CoV-2 coinfection. **Journal of Medical Virology**, v.93, n.1, p.105–106.

QIN, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 762–768, 2020.

ROSA, M. C. DA; SILVA, N. M. O. DA; HORA, V. P. DA. Pathogenesis of HIV - Classification, Characteristics of the Virus and Mother To Child Transmission. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, p. 301–306, 2016.

SHI, Y. et al. An overview of COVID-19. **Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)**, v. 21, n. 5, p.343-360, 2020.

SINGH, S. P. et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 275–299, 2021.

STOECKLE, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n.8, 2020.

SUN, J. et al. COVID-19 disease severity among people with HIV infection or solid organ transplant in the united states: a nationally- representative, multicenter, observational cohort study. **medRxiv** 2021.07.26.21261028; doi: 10.1101/2021.07.26.21261028. (28 July 2021)

TOOMBS, J. M. et al. COVID-19 in three people living with HIV in the United Kingdom. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 107–109, 2021.

VIZCARRA, P. et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. **The Lancet HIV**, v. 7, n. 8, p. e554–e564, 2020.

WANG, M., LUO, L., BU, H., & XIA, H. One case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient co-infected by HIV with a low CD4+ T-cell count. **International Journal of Infectious Diseases**, v.96, 148–150, 2020.

YANG, R. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with HIV coinfection in Wuhan, China. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 15, n. 3, p. 403–409, 2021.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19’. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 607–613, 2020.

ZHAO, J. et al. Early virus clearance and delayed antibody response in a case of COVID-19 with a history of co-infection with HIV-1 and HCV Juanjuan. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 6, p. 1–11, 2020.

ZHU, F. et al. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. **Journal of Medical Virology**, v.92, n.6, p. 529-530, 2020.