



## Coinfecção por Covid-19 e HIV: Depleção do sistema imunológico e características clínicas em pacientes acometidos

Co-infection with Covid-19 and HIV: Depletion of the immune system and clinical features in affected patients

Coinfección con Covid-19 y VIH: Agotamiento del sistema inmunológico y características clínicas en pacientes afectados

João Lukas Nunes Almeida<sup>1</sup>, Marcos Daniel Mendes Padilha<sup>1</sup>, Jacqueline Cortinhas Monteiro<sup>1</sup>, Andréa Nazaré Monteiro Rangel da Silva<sup>1</sup>, Rogério Valois Laurentino<sup>1</sup>, Aline Cecy Rocha de Lima<sup>1</sup>, Greice de Lemos Cardoso Costa<sup>1</sup>, Keise Adrielle Santos Pereira<sup>1</sup>, Renata Santos de Sousa<sup>1</sup>, Rosimar Neris Martins Feitosa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar na literatura científica consequências clínicas decorrentes da coinfecção do SARS-CoV-2 em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV). **Revisão bibliográfica:** A COVID-19 possui uma gama de manifestações clínicas, com sintomas similares aos da gripe (febre, tosse e letargia). Foi constatado que a presença de comorbidades contribuíam para a gravidade da infecção, afetando o sistema imune do indivíduo. Assim, é viável supor que as pessoas com outros problemas de saúde que afetam a imunidade, como a infecção pelo HIV poderiam desenvolver casos mais graves. Analisou-se a existência de consequências clínicas decorrentes da coinfecção da COVID-19 em PVHIV. No geral, os dados sugerem que PVHIV infectadas pela COVID-19 não possuem um quadro clínico que necessite de maiores intervenções do que os indivíduos soronegativos para HIV, mostrando que não a presença do HIV, mas o imunoprometimento pode contribuir para os casos mais graves. **Considerações finais:** Novos estudos são necessários para investigar a coinfecção entre HIV e COVID-19 com amostragens maiores e que sejam capazes de rastrear os mecanismos de interação entres esses vírus na coinfecção.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, COVID-19, HIV, Coinfecção.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze in the scientific literature clinical consequences resulting from SARS-CoV-2 co-infection in people living with the human immunodeficiency virus (PLHIV). **Literature Review:** COVID-19 has a range of clinical manifestations, with symptoms similar to those of the flu (fever, cough and lethargy). It was found that the presence of comorbidities contributed to the severity of the infection, affecting the individual's immune system. Therefore, it is feasible to assume that people with other health problems that affect immunity, such as HIV infection, could develop more serious cases. The existence of clinical consequences resulting from COVID-19 co-infection in PLHIV was analyzed. Overall, the data suggest that PLHIV infected by COVID-19 do not have a clinical condition that requires greater interventions than HIV-seronegative individuals, showing that not the presence of HIV, but immunocompromise can contribute to the most severe cases. **Final considerations:** New studies are needed to investigate co-infection between HIV and COVID-19 with larger samples and that are capable of tracking the mechanisms of interaction between these viruses in co-infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, HIV, Co-infection.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém - PA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar en la literatura científica las consecuencias clínicas derivadas de la coinfección por SARS-CoV-2 en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana. **Revisión de la literatura:** COVID-19 tiene una variedad de manifestaciones clínicas, con síntomas similares a los de la gripe (fiebre, tos y letargo). Se encontró que la presencia de comorbilidades contribuía a la gravedad de la infección, afectando el sistema inmunológico del individuo. Por tanto, es factible suponer que personas con otros problemas de salud que afectan la inmunidad, como la infección por VIH, podrían desarrollar casos más graves. Se analizó la existencia de consecuencias clínicas derivadas de la coinfección por COVID-19 en personas que viven con el VIH. En general, los datos sugieren que las personas que viven con el VIH infectadas por COVID-19 no tienen una condición clínica que requiera mayores intervenciones que las personas seronegativas al VIH, lo que demuestra que no la presencia del VIH, sino el compromiso inmunológico, puede contribuir a los casos más graves. **Consideraciones finales:** Se necesitan nuevos estudios que investiguen la coinfección entre VIH y COVID-19 con muestras más grandes y que sean capaces de rastrear los mecanismos de interacción entre estos virus en la coinfección.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, VIH, Coinfección.

## INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, foram reportados casos de uma pneumonia viral atípica causada por um novo vírus posteriormente classificado como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), causador da doença coronavírus 2019 (COVID-19). A partir do caso inicial relatado na China, o SARS-CoV-2 se espalhou pelo mundo causando mais de 120.000 mortes em mais de 210 países (ORTIZ-PRADO E, et al., 2020). Os coronavírus possuem essa denominação devido a sua morfologia assemelhar-se a uma coroa. Isso foi evidenciado pela microscopia eletrônica, onde foram visualizadas glicoproteínas projetadas na superfície do envelope viral, denominadas espículas. Além disso, apresentam quatro proteínas estruturais: a glicoproteína spike (S), a glicoproteína da membrana (M), a proteína do envelope (E), e a proteína do nucleocapsídeo (N) (KHALIL OAK e DA SILVA KHALIL S, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples com polaridade positiva, envelopado, não segmentado e a sequência do novo coronavírus era significativamente diferente de outros coronavírus conhecidos. O surto de SARS-CoV-2 começou em Guangdong, China, propagando-se por países do Sudeste Asiático, América do Norte, Europa e África do Sul. Vários fatores permitiram a rápida propagação deste vírus, Wuhan é a capital da província chinesa de Hubei, com mais de 11 milhões de habitantes, sendo um importante centro de transportes, o que aumenta o contato pessoa a pessoa e exportação dos casos para outros locais (GUARNER J, 2020).

Esse vírus pertence à família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, gênero *Betacoronavirus* e subgênero *Sarbecovirus*. Seis coronavírus humanos foram relatados desde 1960, quatro deles (OC43, 229E, NL63 e HKU1) causam doenças leves, semelhantes ao resfriado comum e infecção do trato intestinal. Os outros dois (SARS-CoV e MERS-CoV) devido ao seu surgimento zoonótico, causam alta patogenicidade e mortalidade em humanos (ICTV, 2022).

O vírus se propaga por gotículas ou partículas oriundas de um indivíduo infectado ou por superfícies contaminadas, infectando outras pessoas pelo contato deste material com as mucosas ocular, nasal e oral. A doença possui uma gama de manifestações clínicas, com sintomas similares aos da gripe, como febre, tosse e letargia, além da possibilidade de evoluir para quadros de insuficiência respiratória grave, com necessidade de suplementação de oxigênio e/ou até terapia intensiva (STOKES EQ, et al., 2020). Por conseguinte, é possível supor que indivíduos que possuam outros problemas de saúde que afetam a imunidade, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estariam expostos a um maior risco de desenvolver os quadros mais graves da COVID-19. De acordo com a UNAIDS em 2023, existiam por volta de 39 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV no ano de 2022, fato que chama atenção pelo grande contingente de pessoas sob possível risco.

O HIV (*Human immunodeficiency virus*) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA; AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome*), a qual é definida como a fase crítica da infecção, onde há uma marcante supressão da imunidade que torna o indivíduo mais suscetível às doenças oportunistas, isso é evidenciado pela contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> (CDC, 2021).

Trata-se de um retrovírus, classificado na ordem *Ortervirales*, família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e no gênero *Lentivirus*, sendo reconhecidas duas espécies: o HIV-1 e o HIV-2 (ICTV, 2022). É um vírus envelopado, cujo genoma é composto por duas cópias idênticas de moléculas de RNA de fita simples de polaridade positiva (CDC, 2021).

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) para pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) resultou em uma melhoria da qualidade de vida para as pessoas infectadas com HIV e foi um marco no combate à doença. Assim, o aumento da sobrevida causado pelo uso da TARV contribuiu para que muitas pessoas que vivem com HIV chegassem à terceira idade (COOPER TJ, et al., 2020).

Devido à escassez de trabalhos publicados acerca da coinfeção por SARS-CoV-2 e HIV, pouco se sabe sobre os dados clínicos e epidemiológicos em pacientes coinfectados. Tendo em vista que o SARS-CoV-2 e o HIV são vírus distintos, eles chamam atenção pela semelhante resposta imune desencadeada, marcada pela alta expressão de citocinas no organismo e a interação com linfócitos T. Ademais, as características e desfechos envolvendo a coinfeção de SARS-CoV-2 e HIV ainda carecem de esclarecimentos. Assim, o objetivo dessa pesquisa foi analisar na literatura científica possíveis estudos de consequências clínicas decorrentes da coinfeção do SARS-CoV-2 em PVHIV.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Características dos indivíduos

Embora alguns estudos tenham mostrado disparidades na epidemiologia de PVHIV e da população geral, podendo ser atribuídas a variações epidemiológicas que ocorrem naturalmente conforme a população analisada (VIZCARRA P, et al., 2020; CASELLI; EGIDI, 2020), no geral o fato de existirem mais casos da COVID-19 em PVHIV do sexo masculino pode ser explicado pela predominância de homens vivendo com HIV, como observado no Brasil (Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, 2023). As análises hematológicas dos pacientes com COVID-19 demonstraram que a linfopenia em particular, uma diminuição na quantidade de linfócitos TCD4<sup>+</sup>, era comum entre esses pacientes e mais evidente em casos mais graves. Se sobreposta a contagem baixa de linfócitos TCD4<sup>+</sup>, em pacientes com doença avançada por HIV, a linfopenia da COVID-19 poderia atrasar a eliminação do SARS-CoV-2 e promover a progressão da doença (GATECHOMPOL S, et al., 2021).

Tal como acontece com a população em geral, a idade e as comorbidades parecem ser os preditores mais fortes da doença grave e mortalidade. A maioria das pessoas com HIV que desenvolvem COVID-19 sintomática tem pelo menos uma comorbidade, mais comumente hipertensão, dislipidemia ou diabetes mellitus tipo 2. Os dados também descrevem, que a probabilidade de hospitalização devido a COVID-19 e HIV são limitados e mistos, variando de 0,8 a 1,8% (BARBERA LK, et al., 2021).

De acordo com o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), em 2018 estimava-se que 1,2 milhão de norte-americanos possuíam HIV, destes 912.100 eram homens. Podendo citar também o cenário brasileiro onde, a maior concentração de casos de Aids no Brasil no período de 1980 a junho de 2023, foi observada nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos, dos quais 50,1% eram do sexo masculino. Em 2022, em todas as faixas etárias, as taxas de detecção do sexo masculino foram superiores às do sexo feminino, exceto no grupo de 10 a 14 anos (Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, 2023). À vista disso, foi observada a predominância de casos de coinfeção entre as idades de 20 e 59 anos (86,9%). Tal fato se alinha com os achados em indivíduos infectados somente pelo coronavírus, visto que a faixa etária entre 18 e 59 anos demonstrou uma taxa de infecção maior quando comparada com crianças, adolescentes e idosos. Isso ocorre porque a população deste intervalo de idade representa a força de trabalho, portanto, estando mais exposta à COVID-19 (XIONG D, et al., 2020).

## Manifestações clínicas e prognóstico

A grande proporção de sintomáticos observada com tosse, febre, fadiga e dispneia pode ser relacionada com a parcela significativa de indivíduos com condições pré-existentes. Visto que, achados na literatura salientam que casos da população em geral envolvendo a presença de comorbidades possuem um menor contingente de assintomáticos, quando comparados aos quadros sem condições médicas subjacentes (SAH P, et al., 2021).

A gravidade da COVID-19 varia em diferentes populações demográficas com base na idade, índice de massa corporal, fatores de risco cardiovasculares tradicionais e subjacentes. Os idosos e pessoas com condições crônicas têm maior probabilidade de evoluir para quadros mais graves. As PVHIV, podem correr maiores riscos relacionados com a COVID-19, devido a (I) taxa mais elevada de doenças coexistentes do que a população em geral, (II) efeitos colaterais da terapia antirretroviral e (III) fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como obesidade, álcool e tabagismo (NAGARAKANTI SR, et al., 2021).

Com relação ao tabagismo, sabe-se que o cigarro e seus componentes acometem diversos mecanismos do sistema imunológico de um indivíduo, o que predispõe o desenvolvimento de infecções no trato respiratório. Dessa maneira, foi demonstrado que o tabagismo é um fator de risco considerável para a COVID-19, sendo atribuído 1,91 vezes mais de chances de desfechos graves em fumantes do que em não fumantes (PATANAVANICH R e GLANTZ SA, 2020). Entretanto, não foi possível mensurar o impacto do fumo em indivíduos coinfectados pelo SARS-CoV-2 e HIV, podendo ser delegada à subavaliação do tabagismo, assim como, aos registros que não seguem uma padronização em um sistema de saúde completamente sobrecarregado principalmente durante a pandemia da COVID-19.

Em relação à evolução do quadro clínico dos pacientes, em comparação a outros estudos envolvendo a coinfeção de HIV e SARS-CoV-2, a taxa de hospitalização esteve entre 27,7% e 42,4% (GERVASONI C, et al., 2020; HÄRTER G, et al., 2020). Foi observado também na população em geral que os índices de internação em UTI variaram entre 5% e 14,2%, a suplementação de oxigênio ficou entre 27,8 e 41,3%, assim como, a ventilação mecânica alternou entre 6,1 e 12,2% dos casos. Idosos, homens e pessoas com hipertensão ou diabetes pré-existentes foram altamente prevalentes nessa série de casos. Tanto para os pacientes que receberam alta com vida quanto para aqueles que morreram, a porcentagem de pacientes que foram tratados na UTI ou receberam ventilação mecânica invasiva aumentou na faixa etária de 18 a 65 anos. Associadamente, estes dados sugerem que os indivíduos coinfectados pelo HIV e COVID-19 não possuem um quadro clínico que necessite de maiores intervenções do que os de pacientes sem HIV, porém os grupos mais vulneráveis estão suscetíveis a maiores complicações (RICHARDSON S, et al., 2020; GUAN W, et al., 2020).

Além disso, a presença de sepse em alguns pacientes tem sido analisada e envolve principalmente os casos mais graves da doença, na qual o próprio SARS-CoV-2 é responsável pela instauração do quadro séptico, por consequência de mecanismos como: a desregulação imunológica causada que leva à tempestade de citocinas, a disfunção respiratória que causa hipoxemia e a acidose metabólica originada pela disfunção circulatória. Em indivíduos que não se recuperam, apresentam síndrome respiratória aguda, hipotensão e falência de múltiplos órgãos, os achados também mostraram altos níveis de dímero D que é um dos principais marcadores do processo inflamatório, decorrente da COVID-19, como produto deflagrado da fibrina o que é indicativo de coagulação anormal (PATIL M, et al., 2021).

## Mortalidade

Outro ponto importante a ser relatado, é a taxa de mortalidade em PVHIV infectadas pela COVID-19. De acordo com a *World Health Organization*, em 2022, a taxa de mortalidade alcançou 1,16% até o dia 06 de julho de 2022. Embora os artigos na literatura avaliassem em sua maioria apenas os indivíduos que se apresentavam sintomáticos e que expressavam as características indicadoras da infecção pela COVID-19 foi pequeno o contingente analisado de indivíduos infectados pelo HIV (WANG D, et al., 2020; RICHARDSON S, et al., 2020). Essa variação observada não é capaz de afirmar que o HIV é responsável por maiores casos de mortalidade envolvendo o SARS-CoV-2.

A taxa de letalidade do SARS-CoV-2 varia de 3,6% a 3,8% que está relacionada à síndrome respiratória aguda. A infecção por SARS-CoV-2 resulta em hospitalização mais elevada em idosos com mais de 65 anos e pessoas com condições pré-existentes, incluindo hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, diabetes e obesidade, em comparação com taxas entre populações mais jovens, sem condições preexistentes (AHMED-HASSAN H, et al., 2020).

A taxa de mortalidade nos Estados Unidos, Espanha e Itália, os países mais afetados pela COVID-19 em abril de 2020, foi de 4,6; 10,5 e 13,1%. A taxa de mortalidade nos países Africanos mais afetados em abril de 2020, foi de 1,8% na África do Sul, 7,2% no Egito e 5,3% em Marrocos. Especificamente, a interação patológica entre o SARS-CoV-2 e o HIV, necessita de mais estudos, dada a sua aplicação para o desenvolvimento de vacinas, onde 95% das pessoas que vivem com HIV conheceriam seu estado e receberiam tratamento, tendo a carga viral suprimida (GESESEW HA, et al., 2021). Logo, é fundamental a realização de estudos mais aprofundados e analíticos envolvendo maiores amostras de casos clínicos desta coinfeção (RICHARDSON S, et al., 2020).

### **Influência imunológica da infecção**

Foi relatado que o SARS-CoV-2 também infecta linfócitos T, monócitos ou macrófagos, mas ainda permanece indefinido até que ponto o SARS-CoV-2 atinge essas células. Alguns estudos descreveram que a resposta imune é perturbada devido a ativação aberrante de monócitos e macrófagos, elevação de citocinas pró-inflamatórias, depleção de linfócitos e implantação de um grande número de neutrófilos. Vários receptores, incluindo receptores do tipo RIG-I, (RLRs), do tipo lectina tipo C (CLRs), NOD (NLR), especialmente inflamassoma NLRP3 e receptores de moléculas livres, como STING, cGAS, IFI16 e DAI, podem estar envolvidos no reconhecimento do vírus e nas vias de sinalização imunológicas (ZHANG S, et al. 2020).

As células dendríticas como os macrófagos irão fagocitar a célula apoptótica infectada, permitindo a apresentação de antígenos às células T. As proteínas *Spike* de superfície do vírus são clivadas pelas proteases celulares, que são especificamente reconhecidas pelas células T, que produzirão anticorpos contra essas proteínas à medida que o organismo não consegue combater o coronavírus essa hiperinflamação da COVID-19 aumenta. Células alveolares lesionadas ativam os macrófagos alveolares que não apenas fagocitam as células lesionadas, mas também liberam IL-1, IL-6, IL-18 e TNF- $\alpha$  que como mediador pró-inflamatório, estimula as terminações nervosas responsáveis pelo reflexo da tosse (TANVEER A, et al., 2022).

Além das células NK ou macrófagos residentes que são ativados pelo IFN $\gamma$ , amplificando estimulação subsequente mediada por TLR, resultando na liberação de altos níveis de TNF, IL-2, IL-6, que, por sua vez, podem modular as células NK. A IL-12, atua aumentando a secreção de IFN- $\gamma$  em células NK, no entanto, níveis elevados de IL-6 também podem limitar a resposta imune por seus efeitos na atividade citotóxica de células NK, através da regulação negativa dos níveis intracelulares de perforina e granzima B. À medida que a doença progride, as respostas das células T e dos anticorpos, dão origem a respostas adicionais de citocinas, levando a uma liberação maior ou sustentada de antígenos e a adição de ligantes de TLR, devido a citotoxicidade induzida pela COVID-19 (WANG J, et al., 2020).

Apesar da linfopenia de células T mediada pela infecção por SARS-CoV-2 e HIV, os vírus podem inibir a sinalização do receptor de células e a resposta imune, resultando em imunodesregulação por COVID-19 em PVHIV, além do fato de que o surgimento de variantes do SARS-CoV-2 torna as pessoas imunocomprometidas mais suscetíveis ao acúmulo de mutações durante a replicação viral favorecendo a imunopatogênese (DUTTA D, et al., 2023).

Em PVHIV, a ativação imunológica descontrolada e a progressão da doença são atribuídas ao declínio do número de células T reguladoras (Treg) CD4, CD25 e FoxP3. As células TCD4 de sangue periférico de PVHIV, na fase aguda, com depleção de células Treg, proliferam com mais eficiência e secretam mais IFN- $\gamma$ . Na fase crônica, as células Treg CD4, CD25 e FoxP3, incluindo a secreção de fatores solúveis antivirais CD8, a presença dessas células pode ser benéfica no controle da ativação imunológica e subsequente progressão da doença (THORBORN G, et al., 2010).

PVHIV têm maior suscetibilidade a infecções oportunistas, devido às suas respostas imunes humorais e mediadas por células T aberrantes. As disfunções imunitárias persistem frequentemente, mesmo com a terapia antirretroviral, o que é sugestivo de que a infecção pelo HIV prejudique a resposta imunitária ao SARS-CoV-2, além da linfopenia profunda, a hiperinflamação associada a COVID-19 pode estabelecer reações cruzadas de células T e contribuir com manifestações divergentes (RIOU C, et al., 2021).

### Terapia antirretroviral e linfócitos T CD4<sup>+</sup>

Sabe-se que as PVHIV que aderem adequadamente à terapia antirretroviral conseguem controlar a infecção, obtendo uma supressão viral bem sucedida. Nesse sentido, foi evidenciado na literatura que os pacientes que não realizam o controle clínico do HIV tendem a desenvolver piores prognósticos da COVID-19 (COOPER TJ, et al., 2020; SSENTONGO P, et al., 2021). Isto foi observado em dois casos: Em um paciente americano que não estava em TARV, enquadrava-se no quadro de Aids, desenvolveu candidíase orofaríngea e Sarcoma de Kaposi, necessitou de ventilação mecânica e internação em UTI, com falência múltipla dos órgãos culminando em seu falecimento; e um paciente italiano com histórico de doença cardiovascular, não aderente ao tratamento antirretroviral há 10 anos, apresentou *Pneumocystis jiroveci*, tendo evoluído para choque hipovolêmico em decorrência de um hematoma no músculo ilíaco, precisando de uma cirurgia emergencial e internação em UTI, evoluindo a óbito posteriormente (NASRULLAH A, et al., 2021; FARINACCI D, et al., 2021).

Foi constatada a utilização de esquemas antirretrovirais contendo Tenofovir, tanto Tenofovir Alafenamida quanto Fumarato de Tenofovir Desoproxila, onde indivíduos faziam o uso antes do diagnóstico da COVID-19 ou tiveram o medicamento adicionado como parte do tratamento para COVID-19. De acordo com Elfiky AA (2020), o Tenofovir demonstrou ser capaz de causar um efeito protetor contra o SARS-CoV-2 por atuar inibindo a atividade da RNA polimerase do vírus. Todavia, não foi possível afirmar que o emprego desse fármaco foi o responsável por atenuar a gravidade da doença nos pacientes. Evidências na literatura salientam a relação entre a baixa quantidade de linfócitos TCD4<sup>+</sup> e a gravidade da infecção causada pelo SARS-CoV-2 (KANWUGU ON e ADADI P, 2021). Destacando-se que o vírus desencadeia uma resposta imune exacerbada conhecida como tempestade de citocinas, na qual há um aumento significativo dos níveis de citocinas pró-inflamatórias tais como: interferon gama, interleucinas IL-1B, IL-6 e IL-12, exercendo um grande papel em sua patogênese (DO NASCIMENTO MV, et al., 2020; YE Q, et al., 2020).

Alguns estudos mostraram que indivíduos coinfectados com HIV e COVID-19 que apresentaram menores contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (entre 0 e 10 células/mm<sup>3</sup>), não estavam em TARV e obtiveram os desfechos mais críticos, necessitaram de hospitalização e internação em UTI com a ocorrência simultânea de infecções oportunistas (NASRULLAH A, et al., 2021; KETELS T, et al., 2022; FARINACCI D, et al., 2021). Logo, sendo elucidado que um sistema imune deficitário está relacionado com a gravidade da COVID-19 e, também, indica que essa variável poderia ser utilizada para a avaliação do perfil clínico dos pacientes.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se que a infecção pelo HIV em si não é o preditor do agravamento da COVID-19, e sim quando acompanhado de comorbidades e pela instauração do quadro de AIDS, fatores que comprovadamente dificultam a resposta imune do indivíduo. Dessa maneira, os achados entre a coinfeção do HIV e COVID-19, evidenciaram a necessidade de estudos que contemplem amostras maiores, que sejam capazes de rastrear os mecanismos de interação entre esses vírus, assim como, enfatizar a importância de se traçarem metodologias padronizadas, para que assim seja possível uma análise integral de todos os fatores envolvendo as PVHIV infectadas pelo SARS-CoV-2.

### REFERÊNCIAS

1. AHMED-HASSAN, et al. Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11:1979.

2. BARBERA LK, et al. HIV and COVID-19: review of clinical course and outcomes. *HIV Research & Clinical Practice*, 2021; 1-17.
3. BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>. Acessado em: 22 de janeiro de 2023.
4. CASELLI G e EGIDI V. Gender differences in COVID-19 cases and death rates in Italy. *Italian Journal of Gender-Specific Medicine*, 2020; 96-99.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. In: Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2014–2018. *HIV Surveillance Supplemental Report 2020*; 25 (No. 1). Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Acessado em: 30 de maio de 2022.
6. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, 2021. About HIV. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Acessado em: 26 de janeiro de 2022.
7. COOPER TJ, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID- 19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV medicine*, 2020; 21(9): 567-577.
8. DUTTA D, et al. The Impact of COVID-19 on People Living with HIV-1 and HIV-1-Associated Neurological Complications. *Viruses*, 2023; 15(5):1117.
9. ELFIKY AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life sciences*, 2020; 253: 117592.
10. FARINACCI D, et al. People living with HIV in the COVID-19 era: a case report. *AIDS research and human retroviruses*, 2021; 37(4): 253-254.
11. GATECHOMPOL S, et al. COVID-19 and HIV infection co-epidemics and their impact: a review of the literature. *AIDS research and Therapy*, 2021; 18:28.
12. GERVASONI, C. et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71(16): 2276-2278.
13. GESESEW HA, et al. COVID/HIV Co-Infection: A Syndemic Perspective on What to Ask and How to Answer. *Frontiers in Public Health*, 2021; 9: 623468.
14. GUAN W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020; 382(18): 1708-1720.
15. GUARNER, J. Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS, MERS, and now COVID-19. *American journal of clinical pathology*, 2020; 153(4): 420-421.
16. HÄRTER G, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*, 2020; 48(5): 681-686.
17. ICTV. Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses the Online (10th) Report of the ICTV. Disponível em: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/). Acessado em: 21 de março de 2023.
18. KANWUGU ON e ADADI P. HIV/SARS- CoV- 2 coinfection: A global perspective. *Journal of medical virology*, 2021; 93(2): 726-732.
19. KETELS T, et al. Prolonged COVID-19 Infection in a Patient with Newly Diagnosed HIV/AIDS. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2022; 38(5): 399-400.
20. KHALIL OAK e DA SILVA KHALIL S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Revista de Medicina*, 2020; 99(5): 473-479.
21. NAGARAKANTI SR, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. *Journal of Medical Virology*, 2021; 93(3): 1687-1693.
22. NASCIMENTO MVDA, et al. Tempestade de citocinas na COVID-19. *Ulakes Journal of Medicine*, 2020; 1: 31-34.
23. NASRULLAH A, et al. A case of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma in a patient with COVID-19—A brief review of HIV-COVID Co-infection and its Therapeutic challenges!. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2021; 34: 101524.
24. ORTIZ-PRADO E, et al. Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS-CoV2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2020; 98(1): 115094.

25. PATANAVANICH R e GLANTZ, SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine and Tobacco Research*, 2020; 22(9): 1653-1656.
26. PATIL M, et al. Mechanisms of COVID- 19- induced cardiovascular disease: Is sepsis or exosome the missing link? *Journal of cellular physiology*, 2021; 236(5): 3366-3382.
27. RICHARDSON S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 2020; 323(20): 2052-2059.
28. RIOU C, et al. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 responses to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021; 131(12): e149125.
29. SAH P, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021; 118(34): 2109229118.
30. SSENTONGO P, et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 2021; 11(1): 1-12.
31. STOKES EK, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR*, 2020; 69(24): 759-765.
32. TAMUZI JL, et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infectious Diseases*, 2020; 20: 744.
33. TANVEER A, et al. Pathogenic role of cytokines in COVID-19, its association with contributing co-morbidities and possible and possible therapeutic regimes. *Inflammopharmacology*, 2022; 30(5): 1503-1516.
34. THORBORN G, et al. Increased Sensitivity of CD4+ T-Effector to CD4+CD25+ Treg Suppression Compensates for reduced Treg Number in Asymptomatic HIV-1 infection. *Plos One*, 2010; 5(2): e9254.
35. VIZCARRA P, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *The Lancet HIV*, 2020; 7(8): e554-e564.
36. WANG D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020; 323(11): 1061-1069.
37. WANG J, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology*, 2020; 108(1): 17-41.
38. XIONG D, et al. Pseudo-likelihood based logistic regression for estimating COVID-19 infection and case fatality rates by gender, race, and age in California. *Epidemics*, 2020; 33: 100418.
39. YE Q, et al. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of infection*, 2020; 80(6): 607-613.
40. ZHAND S, et al. COVID-19: The Immune Responses and Clinical Therapy Candidates. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(15): 5559.