



CURSO DE MEDICINA

FELIPE SOBRAL SENA

**O HIV COMO UM MARCADOR DE MORTALIDADE EM HOSPITALIZADOS
PELA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador, BA

2022

FELIPE SOBRAL SENA

**O HIV COMO UM MARCADOR DE MORTALIDADE EM HOSPITALIZADOS
PELA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Dra. Ana Paula Gomes Alcântara

Salvador, BA

2022

RESUMO

Introdução: A pandemia do COVID-19 se tornou um problema de saúde pública em todos o planeta e já tirou quase 5 milhões de vida em todo o mundo. Concomitantemente a isso também vivemos uma pandemia do vírus HIV que, apesar de diversas campanhas de conscientização, segue se disseminando em todo o mundo e gerando inúmeras mortes. A relação entre um indivíduo que vive com COVID-19 e HIV concomitantemente e uma maior mortalidade ainda é um motivo de discordância entre a comunidade científica, principalmente tratando-se da mortalidade em casos graves. **Objetivo:** Avaliar se a presença do vírus HIV é um marcador de mortalidade em pacientes hospitalizados pela COVID-19. **Métodos:** Esse trabalho se trata de uma revisão sistemática guiada pela recomendação PRISMA, utilizando-se da base de dados conhecida como PubMed. Nele foram incluídos estudos de coorte que relataram dados sobre o desfecho internação de paciente com a coinfeção de Sars-CoV-2 e HIV. **Resultados:** Dos 298 estudos encontrados, 5 eram estudos de coorte comparavam a mortalidade de pacientes hospitalizados pela COVID-19 entre um grupo com HIV e um grupo sem HIV. Todos os 5 estudos incluídos nessa revisão chegaram à conclusão de que não existem evidências estatísticas de que a presença da infecção por HIV é um marcador de mortalidade em pacientes já hospitalizados pela COVID-19. **Conclusão:** A presente revisão não encontrou evidências que sustentem a presença do vírus HIV como um marcador de mortalidade para hospitalizados pela COVID-19. Porém, destaca-se a necessidade de estudos maiores sobre o tema, uma vez que grande parte dos estudos disponíveis foram realizados com amostras pequenas.

Palavras-chave: SarS-CoV-2, COVID-19, HIV, Coinfecção, Casos graves, Hospitalização e Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has become a public health problem across the planet and has claimed nearly 5 million lives worldwide. At the same time, we are also experiencing a pandemic of the HIV virus that, despite several awareness campaigns, continues to spread throughout the world and generate countless deaths. The relationship between an individual living with COVID-19 and HIV concomitantly and a higher mortality is still a reason for disagreement among the scientific community, especially when it comes to mortality in severe cases. **Objective:** To assess whether the presence of the HIV virus is a marker of mortality in patients hospitalized for COVID-19. **Methods:** This work is a systematic review guided by the PRISMA recommendation, using the database known as PubMed. It included cohort studies that reported data on the hospitalization outcome of a patient with Sars-CoV-2 and HIV co-infection. **Results:** Of the 298 studies found, 5 were cohort studies comparing the mortality of patients hospitalized for COVID-19 between a group with HIV and a group without HIV. All 5 studies included in this review concluded that there is no statistical evidence that the presence of HIV infection is a marker of mortality in patients already hospitalized for COVID-19. **Conclusion:** The present review found no evidence to support the presence of the HIV virus as a mortality marker for those hospitalized for COVID-19. However, there is a need for larger studies on the subject, since most of the available studies were carried out with small samples.

Keywords: SarS-CoV-2, COVID-19, HIV, Severe cases, Hospitalization and Mortality.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 OBJETIVO.....	8
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1 Definição.....	9
3.2 Fisiopatologia.....	9
3.3 Repercussões.....	11
3.4 Contextualização.....	12
4 METODOLOGIA.....	13
4.1 Desenho do Estudo.....	13
4.2 Estratégia de Busca.....	13
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	13
4.4 Identificação e Seleção de Estudos.....	14
4.5 Extração de Dados.....	14
4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica.....	14
4.7 Aspectos Éticos.....	14
5 RESULTADOS.....	15
5.1 Seleção dos Artigos.....	15
5.2 Características Gerais dos Estudos.....	16
5.3 Risco de Vieses dos Estudos Seleccionados.....	17
5.4 Resultados do Estudos Seleccionados.....	17
6 DISCUSSÃO.....	20
7 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

1. INTRODUÇÃO:

A palavra “pandemia” pode ser definida como a disseminação de uma doença infecciosa por diferentes continentes com uma transmissão sustentada de pessoa para pessoa¹. A partir do dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a classificar a situação da COVID-19 como uma pandemia, significando um problema de saúde pública para todo o mundo². Apesar da doença apresentar uma baixa taxa de letalidade para a população geral, cerca de 4,2% em março de 2021 no Brasil, em pacientes que apresentam uma ou mais comorbidades associadas, a sua letalidade cresce bastante, assim como a chance de o paciente necessitar de hospitalização e ventilação mecânica, tornando-as um sinal de alerta importante para os profissionais da área de saúde^{3,4}.

Concomitantemente a essa situação, o planeta vive desde a década de 1980 uma outra pandemia de grande expressividade, a do vírus HIV⁵. Esse vírus atualmente afeta cerca de 37 milhões de pessoas em todo o mundo e estimasse que, caso não sejam adotadas medidas mais efetivas para combatê-lo, em 20 anos ele afetará mais de 70 milhões de pessoas e, dessa forma, pode-se concluir que se trata de uma patologia que merece atenção das políticas de saúde pública em todo o mundo⁵. Portanto, compreender as características desse patógeno e suas interações com outras eventuais enfermidades é um tema de grande relevância para saúde de milhões ao redor do mundo.

Nesse cenário, é intuitivo pensar que pessoas que vivem com HIV, um vírus que está diretamente ligado a pacientes com imunodeficiência, possuem um risco maior para casos graves na infecção pelo vírus Sars-CoV-2 e, portanto, apresentam uma maior proporção de casos graves em relação a população geral necessitando assim de, proporcionalmente, um maior número de internações, o que levaria o grupo a apresentar uma mortalidade mais elevada pela COVID-19. Dessa maneira, inicialmente esses pacientes foram tratados e triados como portadores de uma comorbidade, uma vez que alguns estudos com pequenos espaços amostrais inicialmente apontaram para o HIV como um marcador de mortalidade importante⁶. Porém, outros estudos mais recentes afirmam que não existem evidências científicas ou estatísticas que apontem a presença do vírus HIV como um marcador de mortalidade pela COVID-19^{7,8,9,10}, trazendo uma discordância importante na literatura.

Dessa forma, visto que a pandemia de COVID-19 tem o potencial de causar o colapso da saúde pública é necessário compreender corretamente quais são os seus grupos de risco visando

alocar da forma mais efetiva possível os recursos, principalmente em um país como o Brasil que no momento vive dificuldades financeiras profundas que se refletem diretamente no Sistema Único de Saúde^{11,12}. Uma vez que tanto o HIV quanto o SarS-CoV-2 são pandemias que vieram para ficar e continuarão afetando inúmeros pacientes nos próximos anos, é intuitivo pensar que a coinfeção dos dois patógenos se tornará cada vez comum. Portanto, é necessário compreender mais claramente quais os riscos que a pessoa que vive com HIV possui a mais do que a população em geral para que a equipe multiprofissional em saúde possa tomar os cuidados mais adequados com esse tipo de paciente sem menosprezar o seu quadro, mas também sem desperdiçar valiosos e escassos recursos da saúde pública^{13,14}. Além disso, ocorreram recentemente novas descobertas e estudos sobre o tema que contradizem as anteriores, dessa forma, torna-se pertinente a realização de uma revisão sistemática sobre esse tema para que exista um estudo que reúna informações sobre as pessoas que vivem com HIV hospitalizadas devido a COVID-19 em prol de contribuir na compreensão da morbimortalidade e do tratamento desses pacientes.

2. OBJETIVO

Avaliar se a presença HIV é um marcador de mortalidade em pacientes hospitalizados pela COVID-19.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição

A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo vírus conhecido como SarS-CoV-2, uma nova espécie de coronavírus descoberta no ano de 2019. Acredita-se que a principal via de transmissão do vírus seja feita de pessoa para pessoa através de gotículas produzidas pelo infectado ao falar, espirrar ou tossir. Alguns infectados podem não apresentar nenhum sintoma e aqueles que apresentam sintomatologia tem uma doença que pode variar de leve a grave, sendo que são conhecidos diversos grupos de risco que possuem probabilidade aumentada de contrair a forma grave da doença e virem a ser hospitalizados e em algumas situações até mesmo serem levados a óbito¹³.

Já o HIV, Human Immunodeficiency Vírus, é vírus conhecido desde 1981 que ataca um tipo específico de células, o linfócito T CD4+. Esse tipo celular tem um papel importante na produção da imunidade adaptativa do corpo humano e sua destruição causada pelo HIV torna o indivíduo mais susceptível a outras infecções. A infecção por esse vírus ocorre pelo contato com certos fluídos corporais da pessoa infectada e atualmente ele é bastante disseminado por relações sexuais não protegidas e pelo compartilhamento de seringas e outros objetos pessoais. Os infectados podem passar por grandes períodos assintomáticos, mas caso permaneçam sem tratamento o vírus pode chegar um estágio tardio gerando uma doença conhecida como AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) causando uma redução severa na imunidade e permitindo que diversas infecções oportunistas infectem o paciente. O corpo humano não tem a capacidade de eliminar o vírus HIV e atualmente não existe nenhuma cura efetiva e reproduzível para a doença, portanto, uma vez infectado o hospedeiro não poderá se livrar do vírus, porém com o uso de medicações é possível que a pessoa infectada tenha uma vida longa e saudável e evite transmitir o vírus para futuros parceiros sexuais¹⁴.

3.2 Fisiopatologia

O SarS-CoV-2 é o terceiro coronavírus nos últimos 20 anos a se espalhar mundialmente, trata-se de um vírus envelopado de RNA, que possui uma única fita de RNA+. Após entrar em contato com o hospedeiro, o SarS-CoV-2 tem como principais alvos células epiteliais nasais, células epiteliais brônquicas e os pneumócitos. Ao entrar em contato com essas células, a glicoproteína de pico do vírus, associada a proteína Spike S, se liga ao receptor celular para a

enzima conversora de angiotensina 2, após essa ligação ocorre a fusão da membrana viral com a membrana celular e posterior endocitose do material viral, tornando a célula infectada¹⁵.

Uma vez que se trata de um vírus de RNA+, o material genético do SarS-CoV-2 funciona como um RNA mensageiro na célula infectada e pode, portanto, ser diretamente lido pelos ribossomos da célula hospedeira, induzindo a produção de proteínas virais e de RNA-passageiros que servirão como um molde para formar outras fitas de RNA+^{15,16}. Essas fitas de RNA+, ao serem inseridas em capsídeos proteicos feitos das proteínas virais já produzidas pela célula serão utilizadas como o material genético de vírions descendentes daquele que invadiu a célula. Ao entrarem em contato com a parte interna da membrana plasmática da célula, esses vírions formados por capsídeos e espículas proteicas são envolvidos por uma bicamada lipídica, que é formada pela própria bicamada da célula hospedeira, ao final do processo a célula se rompe liberando uma grande quantidade de vírus no meio extracelular que irão infectar outras células, esse processo causa a morte da célula hospedeira, o que pode explicar diversos sintomas presentes na COVID-19¹⁷.

Diferentemente do Sars-CoV-2, o HIV pode ser classificado como um retrovírus, um grupo seletivo de vírus de RNA+ que utilizam no seu processo de replicação uma enzima conhecida como transcriptase reversa. Essa enzima ímpar tem a capacidade de formar um DNA fita dupla a partir de um RNA em um processo conhecido como transcrição reversa, que por muito tempo foi um processo considerado impossível pelo dogma da biologia molecular¹⁸.

Após entrar em contato com o futuro hospedeiro por contato direto com os fluídos corporais de indivíduos previamente infectados, geralmente através de uma relação sexual, o HIV atravessa o epitélio da mucosa genital e ao chegar na submucosa começa a procurar as células com que ele possui mais afinidade, os linfócitos T CD4. Ao entrar em contato com esse tipo celular a proteína do envelope viral (glicoproteína 120) se liga à molécula CD4 presente na membrana das células dendríticas se fundindo à membrana plasmática e infectando a célula. No momento em que está dentro da célula é produzido um DNA pró-viral a partir do RNA+ viral por meio da transcrição reversa e esse novo material genético irá substituir o DNA humano no núcleo da célula e a partir desse momento a célula perderá a sua função imunológica e passará a ter a exclusiva função de produzir proteínas virais e RNA viral que culminarão na formação de partículas virais e após o processo de montagem deixam a célula hospedeira por brotamento, levando uma parte da membrana plasmática para formar o envelope viral. Após esse processo é formado um novo vírus pronto para infectar o próximo linfócito T CD4¹⁸.

3.3 Repercussões

É de conhecimento geral que a morte celular gerada pelo SarS-CoV-2 e a resposta imune do corpo à infecção podem gerar sintomas principalmente em paciente mais vulneráveis e trata-se de uma doença que não possui ainda nenhum medicamento que comprovadamente atue para inibir a replicação do vírus. Apesar das repercussões mais clássicas da infecção serem sintomas leves como febre branda, tosse, cansaço e perda de paladar e/ou olfato, também podem surgir sintomas mais graves como dores no peito e desconforto respiratório que podem evoluir até casos graves, levando a necessidade de internação e até ventilação mecânica, principalmente em pacientes que pertencem a determinados grupos de risco¹⁶.

Apesar do vírus em si ser capaz de causar a morte a sua principal repercussão negativa para a população em geral está na sua grande transmissibilidade e grande capacidade de fazer com que várias pessoas precisem ser internadas simultaneamente. Esse fato tem a capacidade sobrecarregar o sistema de saúde, principalmente em países que já apresentam dificuldades financeiras que se refletem na saúde pública como o Brasil, e causar várias mortes indiretas pela falta de leitos, além de exigir por diversas vezes quarentenas que prejudicam a economia do país fazendo com que muitas pessoas percam seus empregos e fontes de renda e, conseqüentemente, criando diversos problemas físicos e mentais indiretamente. Dessa forma, pode-se concluir que as repercussões da COVID-19 vão além do indivíduo que está doente e afetam toda a sociedade, o que torna necessário compreender da melhor forma possível o funcionamento da doença para que os limitados recursos da saúde sejam bem aplicados visando o bem da sociedade em geral^{17,19}.

O HIV compartilha com os outros retrovírus uma característica de ter um período de incubação prolongado e se não for adequadamente tratado poder levar a AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome. A AIDS é um estágio avançado da infecção por HIV caracterizado por febre baixa, sudorese noturna, diarreia crônica e principalmente uma intensa supressão do sistema imunológico do hospedeiro, o que permite o surgimento de infecções oportunistas, como neurotoxoplasmose e retinite por citomegalovírus, e determinadas neoplasias, como sarcoma de Kaposi e o câncer de colo uterino em mulheres. Apesar de ser impossível eliminar o vírus do corpo humano, seja por medicações ou pelo próprio sistema imune, é possível controlar o seu avanço com o uso da terapia antirretroviral (TARV) por meio de medicamentos antirretrovirais, como inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease¹⁸.

A existência do HIV por si só necessita de muitos recursos não somente para o tratamento dos pacientes via SUS ou pela existência do PrEP, Profilaxia Pré-Exposição ao HIV, mas também pela necessidade de constantes campanhas que visam impedir a sua disseminação incentivando, por exemplo, o uso de preservativos e desencorajando o compartilhamento de objetos como seringas¹⁹. Dessa forma, pode-se inferir que se trata de um enfermo que precisa de muitos recursos advindos da saúde pública e traz repercussões negativas não somente para os soropositivos, mas para a saúde pública como um todo.

3.4 Contextualização

Ainda não é totalmente conhecida a interação entre esses patógenos porque a COVID-19 ainda é uma doença relativamente nova, mas o estudo Antonelli TS, et al⁶ (2020) observou alta mortalidade em PVHA, pessoas vivendo com HIV/AIDS, com COVID-19 mesmo entre pacientes tinham um bom controle virológico e imunológico da infecção pelo HIV, apesar de grande parte dos pacientes analisados nesse trabalho possuírem outras comorbidades associadas. Concomitantemente a isso, o estudo Nagarakanti SR, et al²¹ (2020) realizou um coorte com pacientes infectados pelo HIV e não encontrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade, admissão de UTI e necessidade de ventilação mecânica em relação ao grupo controle. Dessa forma, é possível notar uma discordância importante entre dois grandes artigos na literatura, o que justifica a realização de uma revisão sistemática para compreender se a infecção pelo HIV é um marcador de risco para a mortalidade na COVID-19.

4. METOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Esse trabalho se trata de uma Revisão Sistemática de Literatura.

4.2 Estratégia de Busca

Essa revisão sistemática foi guiada pela estratégia PICO e a busca de literatura foi realizada na base de dados eletrônica MEDLINE/Pubmed, através da combinação de Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). Os descritores utilizados foram: “COVID-19” OR “SARSCOV2” AND “HIV” AND “MORTALITY RATE”.

A busca pelos descritores na base de dados eletrônica MEDLINE/Pubmed resultou em: (((((COVID-19)) OR (SARSCOV2)) AND (HIV)) AND (MORTALITY RATE)).

Foi utilizado o filtro de tempo para a busca, selecionando artigos publicados de 01/06/2020 até 01/06/2021.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos estudos de Coorte encontrados na base de dados MEDLINE/Pubmed publicados de 01/06/2020 até 01/06/2021 na língua inglesa, seguindo os seguintes critérios:

1. Estudos que comparem a mortalidade da COVID-19 entre pessoas que vivem com HIV e pessoas que não possuem HIV.
2. Estudos que comparem o desfecho dos casos graves, isto é, casos que levaram a hospitalização.

Serão excluídos artigos que não tenham foco no objetivo da pesquisa, estudos cujos títulos ou resumos não tenham foco na temática principal da revisão, estudos que não possuem um grupo controle, artigos que não estejam focados em pacientes hospitalizados, artigos que não tragam o desfecho morte ou outros artigos de revisão.

4.4 Identificação e Seleção de Estudos

Os artigos foram identificados pelo autor da revisão que fez individualmente a leitura de todos os títulos e resumos dos artigos encontrados, e então seguindo os critérios de inclusão e exclusão presente no item 4.3 fez a seleção dos artigos adequados. Os trabalhos que não apresentavam resumos foram separados e posteriormente foi feita a leitura na íntegra de cada um dos seus conteúdos para confirmar a sua elegibilidade dentro dos critérios de inclusão dessa revisão.

4.5 Extração dos Dados

As seguintes características foram extraídas dos estudos: nome do primeiro autor, local da pesquisa, desenho do estudo, data de publicação, tamanho da amostra e taxa de mortalidade.

4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Artigos Selecionados

Após a leitura na íntegra de cada artigo selecionado ele deverá passar pelo preenchimento do Formulário de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte, aceitando apenas artigos de qualidade aceitável ou superior, isto é, que possuem ao menos duas estrelas na seção de seleção, uma estrela na seção de comparação e duas estrelas na seção de resultado/exposição.

4.7 Aspectos Éticos

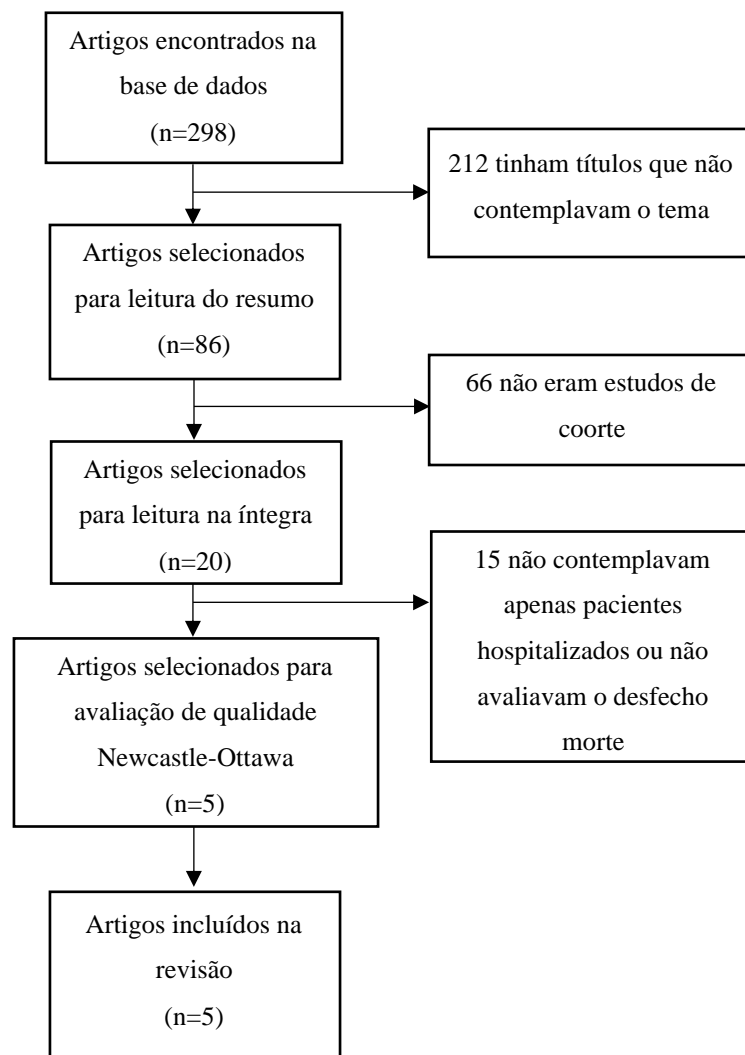
Uma vez que esse trabalho se trata de uma Revisão Sistemática de Literatura e, portanto, utiliza-se de dados secundários, não há necessidade de submetê-lo ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos Artigos

Ao realizar a pesquisa inicial feita na base de dados PubMed/MEDLINE utilizando apenas o filtro de tempo, de 01/06/2019 até 01/06/2020, foram encontrados 298 artigos, dos quais 293 foram excluídos. Dentro dos 298 trabalhos encontrados inicialmente, 212 apresentavam títulos que não abordavam especificamente pessoas que vivem com HIV infectadas pela COVID-19, 66 não eram estudos de coorte e 15 não avaliavam pacientes hospitalizados ou não avaliavam separadamente o desfecho morte. Dessa forma, foram selecionados 5 artigos para essa revisão.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos



Fonte: Elaborada pelo autor.

Após essa seleção os cinco artigos restantes foram submetidos a avaliação pelo Formulário de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte, nessa avaliação todos os artigos selecionados obtiveram o número mínimo de estrelas em cada seção para serem considerados aceitáveis, o que demonstra um nível de qualidade bom para todos eles, permitindo que os cinco artigos fossem incluídos e considerados nessa revisão.

5.2 Características Gerais dos Estudos

Todos os artigos selecionados para essa revisão foram publicados na língua inglesa entre os anos de 2020 e 2021, dentre esses, quatro artigos foram publicados em periódicos de no mínimo moderado fator de impacto e um deles foi publicado na plataforma medRxiv (Tabela 1).

Tabela 1. Características Gerais dos Estudos

Autor/Ano	Idioma	Local	Periódico	Fator de Impacto
1 Stoeckle K et al ²² , 2020	Inglês	New York City, EUA	Open Forum Infect Dis.	3.835
2 Durstenfeld MS et al ²³ , 2021	Inglês	EUA	medRxiv.	-
3 Karmen-Touhy S et al ²⁴ , 2020	Inglês	EUA	J Acquir Immune Deficit Syndr.	3.731
4 Laracy J et al ²⁵ , 2021	Inglês	New York City, EUA	Open Forum Infect Dis.	3.835
5 Sigel K et al ²⁶ , 2020	Inglês	New York City, EUA	Clin. Infect Dis.	9.079

(-) = Não há dados sobre o fator de impacto

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados

5.3 Risco de Vieses do Estudos Seleccionados

Apesar de todos os artigos terem sido aprovados pelo Formulário de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte, a ferramenta também detectou um risco importante de vieses nos artigos encontrados, principalmente tratando-se do viés de seleção que em 60% dos artigos foi aprovado de forma limítrofe.

Tabela 2. Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte

	Autor/Ano	Seleção	Comparação	Desfecho
1	Stoeckle K et al ²² , 2020	3	1	3
2	Durstenfeld MS et al ²³ , 2021	2	1	3
3	Karmen-Touhy S et al ²⁴ , 2020	2	1	3
4	Laracy J et al ²⁵ , 2021	2	1	2
5	Sigel K et al ²⁶ , 2020	3	1	3

Fonte: Dados extraídos dos artigos seleccionados

5.4 Resultados do Estudos Seleccionados

Todos os artigos apontam as pessoas que vivem com HIV como um grupo de risco para o desenvolvimento da forma grave da COVID-19 e consequentemente um maior número de internações e de admissões hospitalares pela doença. Tendo isso bem estabelecido, os artigos avaliados por essa revisão buscaram compreender se esses pacientes internados pela COVID-19 que também possuem HIV tem uma taxa de mortalidade mais elevada em relação aos hospitalizados pela COVID-19 em geral.

Os estudos avaliaram indivíduos diagnosticados com COVID-19 via exames laboratoriais previamente hospitalizados e comparam o desfecho morte com um grupo controle que possuía as mesmas características (idade, gênero, comorbidades e etnia) mas não possuíam HIV. Todos os pacientes possuíam cargas virais de HIV indetectáveis (<20 copies/mL) e estavam sobre terapia antirretroviral, dessa forma foi comparada a mortalidade desses pacientes com o grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados dos estudos selecionados

	Autor/Ano	Tipo de Estudo	Tamanho da Amostra	Mortalidade PVHIV	Mortalidade do Controle
1	Stoeckle K et al ²² , 2020	Coorte	30	2 (7%)	14 (16%)
2	Durstenfeld MS et al ²³ , 2021	Coorte	220	36 (16,3%)	3.326 (15,6%)
3	Karmen-Touhy S et al ²⁴ , 2020	Coorte	21	6 (28,6%)	10 (23,8%)
4	Laracy J et al ²⁵ , 2021	Coorte	68	13 (19%)	35 (13%)
5	Sigel K et al ²⁶ , 2020	Coorte	88	19 (21%)	81 (20%)

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados

Stoeckle K et al²², avaliaram os desfechos do quadro de todos os pacientes internados devido a COVID-19 entre 3 de março de 2020 e 15 de maio de 2020 no hospital New York-Presbyterian. Todos as pessoas que vivem com HIV nesse grupo, 30, foram incluídas no estudo e foi criado um grupo controle em uma proporção de 3:1 baseando-se na idade, sexo, etnia e presença de comorbidades no grupo com HIV. No grupo dos pacientes com HIV a mortalidade foi de 7% e no grupo controle de 16%. O estudo concluiu que não há diferença estatística que sustente a infecção por HIV como um marcador de morte na forma grave da COVID-19 ou mesmo como um marcador para necessidade ventilação mecânica.

Durstenfeld MS et al²³, avaliaram o impacto da infecção por HIV no desfecho de adultos hospitalizados nos Estados Unidos. Utilizando-se do registro de COVID-19 da American Heart Association foi possível avaliar a associação da presença do vírus HIV com a mortalidade intra-hospitalar secundária a infecção pelo vírus SarS-CoV-2. O estudo englobou um total de 21.528 pacientes hospitalizados, incluindo 220 pessoas que vivem com HIV em um total de 107 hospitais. A população estudada indicou uma mortalidade intra-hospitalar de 16,4% na população com HIV e de 15,4% na população geral e após o ajustar esses dados com idade, sexo, etnia e presença de comorbidades o HIV não foi associado com mortalidade intra-hospitalar, necessidade de ventilação mecânica ou eventos cardíacos adversos.

*Karmen-Touhy S et al*²⁴, utilizaram de dados coletados dos registros médicos (Epic Systems, Verona, WI) de todos os pacientes hospitalizados devido a COVID-19 no NYU Langone Health entre 2 de março de 2020 e 23 de abril de 2020 encontrando 21 pacientes com HIV que foram pareados com 42 paciente sem HIV utilizando um algoritmo para que ambos os grupos possuam características semelhantes se tratando de idade, sexo, etnia e presença de comorbidades. O estudo encontrou que embora exista uma tendência de maior necessidade de ventilação mecânica e mortalidade em pessoas que vivem com HIV, essa diferença não é estatisticamente relevante em paciente hospitalizados.

*Laracy J et al*²⁵, identificaram no Columbia University – New York Presbyterian, um centro quaternário ao norte de Manhattan, 68 pacientes adultos que vivem com HIV hospitalizados que possuíam teste RT-PCR positivo e diagnóstico da forma grave de COVID-19. O desfecho dos casos desses pacientes foi comparado com um grupo controle de 272 pacientes, 4:1, formado de com características semelhantes ao grupo dos HIV+ (idade, sexo, etnia, presença de comorbidades). O estudo encontrou uma mortalidade intra-hospitalar de 19% no grupo de pessoas que vivem com HIV e 13% no grupo controle, concluindo que não existe evidência estatística que comprove uma maior mortalidade em internados com HIV em relação aos internados em geral.

*Sigel K et al*²⁶, identificaram 88 pessoas que vivem com HIV hospitalizadas em New York entre 12 de março de 2020 e 23 de abril e 2020. Então foram coletados dados clínicos, valores laboratoriais, fase do HIV e desfecho do caso que foram cruzados com os dados de um grupo controle 5:1 que possuíam idade, sexo, etnia e semana da admissão hospitalar semelhantes ao grupo com HIV. Esse estudo demonstrou uma mortalidade de PVHIV internadas pela COVID-19 de 21% e de 20% para o grupo controle, chegando à conclusão de que não existem evidências estatísticas que comprovem que ser portador do vírus HIV é um marcador de morte para pacientes hospitalizados pela COVID-19.

6. DISCUSSÃO

Essa revisão buscou reunir evidências sobre a mortalidade de pacientes hospitalizados devido à COVID-19, visando encontrar uma possível diferença na taxa de mortalidade intra-hospitalar entre pessoas que vivem com HIV e pessoas que não possuem o vírus. Diversos centros de saúde no país trataram os pacientes com HIV como se fizessem parte de um grupo com uma mortalidade mais elevada em relação à população em geral, direcionando recursos escassos durante o ápice da pandemia no Brasil que poderiam não ser necessários para esse grupo. Dessa forma, torna-se imprescindível compreender a real situação dos soropositivos internados pela COVID-19. Todos os estudos selecionados para essa revisão demonstram uma taxa de mortalidade de hospitalizados muito semelhante entre soropositivos para HIV e a população geral, uma vez que nenhum deles encontrou uma diferença estatística significativa.

É notável que em vários serviços de saúde espalhados pelo país a população que vive com HIV foi tratada como um grupo de grande fragilidade, apesar disso os estudos que foram selecionados para esse trabalho não apontam para esse caminho. O estudo *Laracy et al*²⁵ aponta para um caminho em que a população contaminada pelo HIV talvez possua uma maior chance de necessitar da internação, porém, após o paciente ser internado ele possui uma taxa de mortalidade muito semelhante à população geral. Dessa forma a literatura existente aponta para uma falta de evidências conclusivas de que essa população tenha um risco maior de morte intra-hospitalar.

Quanto aos artigos selecionados para a revisão, todos foram estudos de Coorte; o desenho mais apropriado para comparar o desfecho desses pacientes, porém em sua grande maioria apresentaram amostras pequenas e dessa forma a possibilidade de o acaso afetar o resultado dos estudos sobe bastante, pondo, portanto, em dúvida os seus resultados devido ao possível risco de viés. Apesar disso, todos foram aprovados pela Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte atingindo a pontuação mínima em seleção, comparação e desfecho dando mais confiabilidade aos resultados obtidos pelos estudos.

Estudos realizados às pressas no começo da pandemia do SarS-CoV-2 apontaram o HIV como um marcador importante de mortalidade na COVID-19. Porém muitos deles compartilham o mesmo problema que Antonelli et al⁶, apesar de trabalharem com pacientes com um bom controle da infecção pelo HIV não estavam levando em conta outras comorbidades de alto risco presentes nesses pacientes. Embora todos os artigos incluídos nessa

revisão tenham chegado à mesma conclusão, vale ressaltar que o estudo Laracy J et al²⁵, o que demonstrou a maior diferença a favor do grupo das pessoas que vivem com HIV na mortalidade intra-hospitalar também foi o único artigo a utilizar apenas a idade e o número de dias assintomáticos dos pacientes para a confecção do grupo controle, além de ser metodologicamente o artigo que possui o maior risco de viés.

Apesar dos resultados encontrados nessa revisão, o trabalho *Heidary et al*²⁷, outra revisão sistemática com tema semelhante, chegou a uma conclusão diferente. Esse estudo concluiu que os pacientes infectados tanto pela COVID-19 quanto pelo HIV apresentavam sim um risco de morte maior em comparação com a população geral. Apesar dessa conclusão a revisão cita a questão das pessoas que vivem com HIV serem um grupo onde a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus estão mais presentes do que a população geral e isso pode ter levado a revisão a ter essa conclusão, uma vez que muitos dos artigos analisados não levavam em conta outras comorbidades presentes nos pacientes. Além disso, sabe-se do poder que o SarS-CoV-2 tem em causar um colapso no sistema de saúde e devido a isso diversos programas de tratamento para o HIV foram afetados em todo o mundo, o que afeta diretamente o diagnóstico e o tratamento dessas pessoas, o que pode também ter tido um efeito negativo nessa população²⁸.

O trabalho Dzinamarira et al²⁹, uma revisão sistemática com meta-análise, por sua vez concluiu que seus resultados não encontraram nenhuma ligação entre a infecção pelo vírus HIV e risco de mortalidade pela COVID-19, estendendo seus resultados para além dos pacientes hospitalizados. Uma vez que esse trabalho teve a vantagem de utilizar-se de dados secundários, apresentou um número maior de artigos e realizou uma meta-análise há um risco de viés bem menor, dando uma boa sustentabilidade para os resultados encontrados. Esse resultado é condizente com o da presente revisão, porém, não ficou claro nos métodos do trabalho Dzinamarira et al²⁹ como foi avaliado o controle da qualidade dos artigos selecionados criando um possível risco de viés.

Tratando-se das limitações do presente trabalho, destaca-se a quantidade reduzida de artigos que foram incluídos nessa revisão. Isso se deu muitas vezes devido a estudos que não avaliavam separadamente os pacientes que necessitaram de hospitalização e se focaram na população geral, dessa forma dificultando compreender se a infecção pelo HIV era um marcador de morte ou um marcador de internação na COVID-19. Além disso, o foco da maioria das coortes inicialmente consideradas para o trabalho era na necessidade de ventilação mecânica, e não no desfecho da hospitalização.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão não encontrou evidências que sustentem a presença do vírus HIV como um marcador de mortalidade para hospitalizados pela COVID-19. Porém, destaca-se a necessidade de estudos maiores sobre o tema, uma vez que grande parte dos trabalhos disponíveis foram realizados com amostras pequenas.

REFERÊNCIAS

1. PANDEMIA. In: DICIO, Dicionário Online de Português. Porto: 7Graus, 2020. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/pandemia/>. Acesso em: 23/09/2021.
2. OMS Afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. Pan American Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>. Acesso em 29/09/2021.
3. Ministério da Saúde, 2020. Painel Coronavírus. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 29/09/2021.
4. Galvão MHR, Roncalli AG. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2020;23.
5. Pinto ACS, Pinheiro PNC, Vieira NFC. Compreensão da Pandemia da AIDS nos Últimos 25 Anos. Disponível em: <https://www.dst.uff.br/revista19-1-2007/7.pdf>. Acesso em: 29/09/2021.
6. Antonelli TS, Truda VSS, Ferreira DB, Pietrob PMP, Med EA, Ferreira PRA. Alta Mortalidade em Pacientes com Coinfecção pelo HIV e COVID-19 Atendidos em um Hospital Universitário. Braz J Infect Dis. 2021;25(1):35-40.
7. London study shows people with HIV not at greater risk of severe COVID19 illness. AIDSMAP, 2020. Disponível em: <https://www.aidsmap.com/news/jul-2020/londonstudy-shows-people-hiv-not-greater-risk-severe-covid-19-illness>. Acesso em: 03/10/2021.
8. Lee MJ, Smith C, Snell LB, Lwanga J, Simons R, Fitzgerald N, et al. Comparative Outcomes in hospital Admissions with COVID- 19 in people living with HIV and people living with-out HIV: A retrospective study. In: 23rd International AIDS Conference. 2020.
9. Lima LVA, Aquino BP, Cavalcante SG, Regadas CM, Magalhães MLC, Aguiar LCB, et al. Correlação da Gravidade Clínica de Pessoas Vivendo com HIV coinfectadas com COVID-19 e Fatores de Risco Imuno-Viológicos. Braz J Infect Dis, 2021;25(1):55-58.
10. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Letizia O, Minisci D, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19. Clinical Infectious Diseases, 2020;71(16):2276-2278.

11. Waters LJ, Pozniak AL. COVID-19 death in people with HIV: interpret cautiously. *Lancet HIV*, 2020 (Publicado online 21/12/2020) Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30332-5-fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30332-5-fulltext). Acesso em: 03/10/2021.
12. Werneck GL, Carvalho MS. A Pandemia de COVID-19 no Brasil: Crônica de uma Crise Sanitária Anunciada. *Cad Saúde Pública*, 2020;36(5):213-215.
13. Centers of Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html>. Acesso em 03/10/2021.
14. Centers of Disease Control and Prevention. About HIV. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Acesso em 03/10/2021.
15. Uzunian A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. *J Bras Patol Med Lab*, 2020;56(2):23-25.
16. Filho AD. COVID-19: Fisiopatologia, Transmissão, Diagnóstico e Tratamento da Doença de Coronavírus 2019 (Uma Revisão). Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes, 2020. Disponível em: <https://fenad.org.br/covid-19-fisiopatologia-transmissao-diagnostico-e-tratamento-da-doenca-de-coronavirus-2019-uma-revisao/>. Acesso em 10/10/2021.
17. Vieira JM, Ricardo OMP, Hannas CM, Kanadani TCM, Prata TS, Kanadani FN. What We Know About COVID-19? A Review Article. *Rev Assoc Med Bras*, 2020;66(4):112-120.
18. Vilar FC, Santana RC. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Disciplinas USP*, 2021. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4496307/mod_folder/content/0/Cap%C3%A9tulo%20de%20S%C3%ADndrome%20da%20Imunodefici%C3%Aancia%20Humana_Fernando%20e%20Rodrigo.pdf?forcedownload=1. Acesso em: 10/10/2021
19. Matta GC, et al. Impactos Sociais da COVID-19 no Brasil: Populações Vulnerabilizadas e Respostas à Pandemia. 1º Ed. Fiocruz: São Paulo, 2021. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/r3hc2>. Acesso em: 11/10/2021
20. Kouhpayeh HA, Ansari HH. HIV infection and increased risk of COVID-19 mortality. *Eur J Transl Myol*, 2021;31(4):101-107.

21. Nagarakanti SR, Okoh AK, Grinberg SG, Bishburd EB. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. *Journal of Medical Virology*, 2020;93(3):1687-1693.
22. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, Williams SC, Ellman TM, Vogler MA, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis*, 2020; 7(8):32-37.
23. Durstenfeld MS, Sun KS, Yifei MA, Rodríguez FA, Secemsky EA, Parikh RV, et al. Impact of HIV Infection on COVID-19 Outcomes Among Hospitalized Adults in the U.S. *medRxiv*, 2021.
24. Karmen-Touhy S, Carlucci PM, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Rebick GA, Klein EE, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020;85(1):236-247.
25. Laracy J, Zucker J, Castor D, McMahon DJ, Guo TW, Yan M, et al. HIV-1 Infection Does Not Change Disease Course or Inflammatory Pattern of SARS-CoV-2-Infected Patients Presenting at a Large Urban Medical Center in New York City. *Open Forum Infect Dis*, 2021;8(2):228-235.
26. Sigel K, Swartz T, Golden E, Paranjpe I, Somani S, Richter F, et al. Coronavirus 2019 and People Living With Human Immunodeficiency Virus: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clin Infect Dis*, 2020;71(11) 2933-2938.
27. Heidary M, Asadi A, Noorbakhsh N, Dashtbin S, Asadollahi P, Dranbandi A, et al. COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of case reports and case series. *J Clin Lab Anal*, 2022;36(4):1137-1143.
28. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Federal government of the United States – National Institutes of Health, 2020.
29. Dzinamarira T, Murewanhema G, Chitungo I, Ngara B, Nkambule SJ, Madziva R, et al. Risk of mortality in HIV-infected COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*, 2022;15(6):654-661.