

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Estudo de sobrevida da coorte hospitalar de pacientes
vivendo com HIV do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle que
foram infectados pelo coronavírus, na cidade do Rio de Janeiro,
entre 2020 e 2022.**

Luciana Ranauro Assumpção

Rio de Janeiro

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**Estudo de sobrevida da coorte hospitalar de pacientes
vivendo com HIV do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle que
foram infectados pelo coronavírus, na cidade do Rio de Janeiro,
entre 2020 e 2022.**

Luciana Ranauro Assumpção

*Sob a orientação do Prof. Dr. **Dario José
Hart Pontes Signorini***

*E Co-orientador Prof Dr. **Jairo Dias
Barreira***

Dissertação submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre em infecção
HIV/aids e hepatites virais na área de doenças
infecciosas e parasitárias.

**Rio de Janeiro
2023**

RAssump
Assão

Ranauro Assumpção, Luciana
Estudo de sobrevida da coorte hospitalar de pacientes
vivendo com HIV do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
que foram infectados pelo coronavírus, na cidade do Rio de
Janeiro, entre 2020 e 2022 / Luciana Ranauro Assumpção. --
Rio de Janeiro, 2024.

94

Orientador: Dario José Hart Pontes Signorini.
Coorientador: Jairo Dias Barreira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado
do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção
HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2024.

1. HIV. 2. COVID-19. I. José Hart Pontes Signorini,
Dario, orient. II. Dias Barreira, Jairo, coorient. III.
Título.

LUCIANA RANAURO ASSUMPÇÃO

Estudo de sobrevida da coorte hospitalar de pacientes vivendo com HIV do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle que foram infectados pelo coronavírus, na cidade do Rio de Janeiro, entre 2020 e 2022.

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em infecção HIV/aids e hepatites virais na área de doenças infecciosas e parasitárias.

Aprovado em: 29/04/2024.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Déborah Machado dos Santos – UFRJ/RJ (membro externo)

Prof.^a Dr.^a Marilda Andrade – UFF/RJ (suplente externo)

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Freitas – UNIRIO/RJ (membro interno)

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry – UNIRIO/RJ (suplente interno)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que me são caras e por todas as outras que passaram em minha vida, como uma retribuição por me ajudarem a ser quem sou.

A todas as pessoas que faleceram e a tantas outras que foram prejudicadas com o advento da COVID-19, desmantelando vidas. Que futuramente tudo possa ser diferente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos seres supremos por terem me dado força e iluminado meus caminhos para chegar até este momento e dar seguimento aos meus objetivos e superar os desafios.

Ao meu amado pai que sempre me incentivou a estudar e buscar o melhor para mim, sempre foi por mim e para mim, sempre acreditou e confiou que eu faria as melhores escolhas, te amo além dessa vida.

A minha mãe que com sua criação rígida me fez ver que a vida nem sempre é fácil e que não temos que depender de outras pessoas para alcançar o que almejamos.

Ao meu marido Marcio que sempre está disponível para me ajudar, estimula o desenvolvimento das minhas competências e sua felicidade ao ver minhas conquistas.

Agradeço a Etiele, uma pessoa amável e gentil, que durante o período de sua residência no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, me incentivou a realizar a inscrição no mestrado.

A Luana Andrieto que inesperadamente se transformou em amiga, sempre oferecendo bons conselhos, capaz de me ajudar no crescimento pessoal e profissional.

Ao orientador Dario Signorini, por seus ensinamentos, que pacientemente aceitou o desafio de me inserir no mundo da estatística, sendo compreensivo com minhas limitações.

Ao orientador Jairo Dias por sempre me tranquilizar, pela paciência e cuidados com este trabalho.

A todos os membros da banca que disponibilizaram seu tempo com o objetivo de melhorar este trabalho, agregando conhecimento.

“A dúvida é o princípio da sabedoria” (Aristoteles)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. Mundialmente essa doença causou 6.932.591 mortes, no Brasil foram 702.492 até maio de 2023, sobrecarregando os sistemas de saúde do mundo, resultando em graves perdas econômicas que conduziram a diminuição da expectativa de vida dos brasileiros em 4,4 anos. A doença se manifesta predominantemente como uma síndrome gripal benigna, no entanto, em indivíduos idosos e/ou com comorbidades aumenta a probabilidade de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), manifestando disfunções respiratórias, hematológicas, renais e cardíacas. O resultado da coinfeção do SARS-CoV-2/HIV foi pouco estudado até o momento, porém foi observado que a presença de comorbidade, obesidade e histórico do uso de tabaco foram responsáveis por um prognóstico ruim da COVID. **OBJETIVO GERAL:** Estimar a probabilidade de sobrevida e seus fatores de risco de morte da coorte hospitalar de coinfectados pelo HIV e SARS-CoV-2 que necessitaram de internação hospitalar para tratamento da COVID-19. **POPULAÇÃO E MÉTODOS:** Estudo epidemiológico observacional retrospectivo de coorte de HIV coinfectados pelo SARS-CoV-2 que estiveram internados nas enfermarias do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – Rede EBSEH - entre fevereiro de 2020 e julho de 2022. A coleta de dados ocorreu através da análise de prontuários. Os critérios de inclusão foram: ter idade superior a 18 anos, todos os status de infecção HIV. **RESULTADOS:** Dos 37 participantes, 25 (68%) eram do sexo masculino, 35,1% possuíam o conhecimento sobre o diagnóstico de HIV há mais de 10 anos e 16,2% ficaram sabendo do diagnóstico de HIV há menos de um ano da internação; 70,3% apresentaram boa adesão a terapia antirretroviral. Desses, 18,9% utilizavam como esquema terapêutico a lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) e dolutegravir (DTG). Do total, 64,9%, apresentava multimorbidades sendo que em 21,6%, uma das comorbidades estava relacionada ao sistema respiratório como asma, bronquiectasia, tuberculose, pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pneumocistose. Por fim, a população estudada mostrou-se propensa a evoluir para a forma grave da doença, uma vez que 56,8% apresentaram sintomas de SRAG. Foi analisado que 29,7% dos pacientes evoluíram para óbito, pessoas que vivem com HIV com carga viral elevada são mais suscetíveis a falecerem, alterações na tomografia de tórax apresentaram um risco 28 vezes maior de evoluir para óbito e pessoas do sexo feminino têm fator de proteção de 50% em relação aos homens. **CONCLUSÃO:** Presença de vidro fosco, sexo masculino e carga viral aumentada predispueram os pacientes à óbito.

PALAVRAS-CHAVE: HIV. Síndrome da imunodeficiência Adquirida. COVID-19. SARS-CoV-2. coronavírus.

ABSTRACT

BACKGROUND: Covid-19 is an acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, potentially serious, highly transmissible and globally distributed. Worldwide, this disease caused 6,932,591 deaths, in Brazil there were 702,492 by May 2023, overloading the world's health systems, resulting in serious losses that had a decrease in the life expectancy of Brazilians by 4.4 years. The disease predominantly manifests itself as a benign flu syndrome, however, in elderly individuals and/or with comorbidities, the probability of severe acute respiratory syndrome increases, manifesting respiratory, hematological, renal and cardiac dysfunctions. The result of SARS-CoV-2/HIV co-infection has been little studied so far, but it was observed that the presence of comorbidity, obesity and history of tobacco use were responsible for a poor prognosis of COVID. **MAIN GOAL:** To estimate the probability of survival and its risk factors for death in the hospital cohort of people co-infected with HIV and SARS-CoV-2 who required hospitalization for treatment of COVID-19. **POPULATION AND METHODS:** Retrospective observational epidemiological study of a cohort of HIV coinfecting with SARS-CoV-2 who were hospitalized in the wards of the University Hospital Gaffrée e Guinle - Network EBSEH between February 2020 and July 2022. Data were collected through the analysis of medical records. Inclusion criteria were being over 18 years of age, all HIV infection status. **RESULTS:** Of the 37 participants, 25 (68%) were male, 35.1% had known about the HIV diagnosis for more than 10 years and 16.2% had known about the hospitalization for less than a year; 70.3% showed good adherence to ART. Of these, 18.9% used lamivudine (3TC), tenofovir (TDF) and dolutegravir (DTG) as a therapeutic regimen. Of the total, 64.9% had multimorbidities, and in 21.6%, one of the comorbidities was related to the respiratory system, such as asthma, bronchiectasis, tuberculosis, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumocystosis. Finally, the population studied was prone to progressing to the severe form of the disease, since 56.8% had SARS symptoms. It was analyzed that 29.7% of patients died, PLHIV with high viral load are more likely to die, changes in chest tomography showed a 28 times greater risk of dying and females have a protection factor of 50 % compared to men. **CONCLUSION:** Presence of ground glass, male gender and increased viral load predisposed patients to death.

KEYWORDS: HIV. Acquired immunodeficiency syndrome. COVID-19. SARS-CoV-2. coronavirus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo replicativo do vírus HIV	233
Figura 2 - O estimador da distribuição $S(t)$	400
Figura 3 - Modelo de risco proporcional de Cox.....	422
Figura 4 - Exemplo na estimação da razão de riscos.....	422

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das características sócio-demográficas dos pacientes participantes e excluídos do estudo	444
Tabela 2 - Comparação média do tempo de internação entre os pacientes que se infectaram com COVID-19 portadores de HIV e os sem HIV	49
Tabela 3 - Valores dos testes de qui-quadrado e wilcoxon das variáveis dependentes com variável independente morte	500
Tabela 4 - Probabilidade de sobrevivência e o risco acumulado de óbito dos pacientes em regime de internação hospitalar para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2	522
Tabela 5 - Informações sobre os pacientes do estudo que evoluíram para óbito ...	555
Tabela 6 - Modelo de Cox para sobrevida em pacientes coinfectados pela covid-19 e pelo HIV que estiveram internados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no período entre março de 2020 e dezembro de 2022	577
Tabela 7 - Estudo de resíduos	588

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência relativa e absoluta de uso dos medicamentos antirretrovirais da coorte	455
Gráfico 2 - Frequência relativa da existência de comorbidades na coorte pesquisada	455
Gráfico 3 - Percentual dos sinais e sintomas de SG	466
Gráfico 4 - Percentual dos sinais de SRAG	466
Gráfico 5 - Tempo entre o último exame de sangue até a internação	477
Gráfico 6 - Informações sobre carga viral e contagem de CD4.....	477
Gráfico 7 - Frequência relativa e absoluta dos resultados da tomografia de Tórax.....	488
Gráfico 8 - Porcentagem dos dados sobre vacinação	49
Gráfico 9 - Sobrevivência da COVID-19 em coorte hospitalar de HIV	51
Gráfico 10 - Risco acumulado de óbito	51
Gráfico 11 - Curvas de sobrevivência segundo sexo	533
Gráfico 12 - Curvas de sobrevivência segundo ocorrência de febre	544
Gráfico 13 - Curvas de sobrevivência segundo ocorrência de comorbidades.....	544
Gráfico 14 - Curvas de sobrevivência segundo ocorrência de SRAG	566
Gráfico 15 - Curva de sobrevivência segundo ocorrência de alterações radiológicas	566

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

APV/FPV: fosamprenavir

ART: antirretrovirais

ATV: atazanavir

AZT: zidovudina

Aids:

foi inicialmente utilizado como sigla (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Aids – Uso com a primeira letra maiúscula – só quando vier em títulos (Pessoas Vivendo com HIV e Aids) ou quando apresentando o nome no Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. aids – (com todas com letras minúsculas) – nome da doença provocada pelo vírus HIV, substantivo comum, deve ser comumente

CCR5: receptor 5 da Quimiocina CC, onde CC= duas unidades de cisteína

CD4: proteína encontrada na superfície de algumas células, como células T4 ou helper, macrófagos e células dendríticas, a qual o HIV possui afinidade

CD8: proteína encontrada na superfície de algumas células também chamadas de linfócitos T8 citolítico ou citotóxico

COVID: Covid é a junção de letras que se referem a (co)rona (vi)rus (d)isease, o que na tradução para o português seria "doença do coronavírus".

CXCR4: receptor 4 da Quimiocina CXC, onde X= aminoácido e C= cisteína: um aminoácido separa duas unidades de cisteína. As quimiocinas CXC são quimiotáticas para neutrófilos, enquanto a CC não age neste último grupo celular, atraem monócitos, basófilos e linfócitos

CoVs: coronavírus

DNA: ácido desoxirribonucléico

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DRV:	darunavir
ECA-2:	enzima conversora de angiotensina 2
EFZ:	enfavirenz
FTC:	emtricitabina
GLUT-4:	proteína transportadora de glicose
HIV:	vírus da imunodeficiência humana
IDV:	indinavir
IL-1:	interleucina
IL-6:	interleucina
INI:	inibidor de integrase
IP:	Inibidor de protease
ITRN:	Inibidor da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN:	Inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
KM:	método de Kaplan-Meier
LPV:	lopinavir
MVC:	maraviroque
NFV:	nelfinavir
NVP:	nevirapina
PVHIV:	peessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana
RAL:	raltegravir
RNA:	ácido ribonucleico
RT-PCR:	exame de transcrição reversa-PCR para diagnóstico de COVID
RTV:	ritonavir
SARS-CoV-2:	síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2

SG:	síndrome gripal
SM:	síndrome metabólica
SNC:	sistema nervoso central
SQV:	saquinavir
SRAG:	síndrome respiratória aguda grave
T20:	enfuvirtida
TARV:	terapia antirretroviral
TDF:	tenofovir
TNF- α :	citocina
UNAIDS:	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
UTI:	unidade de terapia intensiva
cDNA:	ácido desoxirribonucleico complementar
d4T:	estavudina
ddl:	didanosina
gp120/gp41:	glicoproteína

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Vírus da imunodeficiência humana.....	20
1.2	Epidemiologia do HIV	29
1.3	Coronavírus	30
1.4	Pessoas que vivem com HIV coinfectadas com coronavírus.....	34
1.5	Relevância do estudo	35
1.6	Objetivo	36
1.6.1	Objetivos específicos.....	36
2	POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	37
2.1	Desenho do estudo	37
2.1.1	Cenário	37
2.2	Aspectos éticos.....	37
2.3	CrITÉRIOS de inclusão	38
2.4	CrITÉRIOS de exclusão	38
2.5	Coleta de dados.....	38
2.6	Variáveis do estudo	38
2.6.1	Variável dependente do estudo:.....	39
2.6.2	Variáveis independentes sociodemográficas:.....	39
2.6.3	Variáveis independentes de interesse clínico:	39
2.6.4	Variáveis independentes de interesse terapêutico:	39
2.6.5	Variáveis independentes de interesse laboratorial:	39
2.7	Métodos estatísticos dos dados.....	39
2.7.1	Estatística descritiva	39
2.7.2	Estatística analítica	40
3	RESULTADOS	44
3.1	Estatística descritiva dos dados.....	44
3.2	Estatística analítica dos dados.....	51
4	DISCUSSÃO	59
5	CONCLUSÃO	63
6	REFERÊNCIAS.....	64
7	PRODUTO	70
	APÊNDICE	88
	Apêndice 1 - Perguntas norteadoras para obtenção de dados.....	89

ANEXOS	90
Anexo 1 - Cronograma	91
Anexo 2 – Termo de Anuência	92

1 INTRODUÇÃO

A aids foi diagnosticada pela primeira vez no Brasil em 1982, entretanto, devido os estudos sobre o período de latência desta doença é possível supor que a inserção do HIV no país foi no final da década de 70. Em 1988 o Ministério da Saúde começou a fornecer medicações para as principais infecções oportunistas e em 1991 iniciou o fornecimento da terapia antirretroviral no sistema público de saúde (FEDERAL, 2023).

No ano de 1985 existiam 551 casos de aids no Brasil, dos quais 443 morreram, representando um percentual de 80,4% de óbitos. Em apenas cinco anos (1990), haviam 8.698 casos, sendo 6.424 óbitos, representando 73,9%. Já em 2022, a porcentagem de óbitos era de 29,9%, com 36.753 casos e dentre eles 10.994 óbitos (SAÚDE, 2023).

Dessa forma, após mais de 40 anos do surto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estar infectado com o vírus deixou de ser um preditor de morte, uma vez que a sobrevida dos pacientes que vivem com HIV aumentou significativamente após o advento da terapia antirretroviral (TARV), a infecção pelo HIV passou a ser controlável à longo prazo, dependendo dentre outros fatores, adesão do paciente ao tratamento (ROSSII et al., 2012)

O surgimento da TARV reduziu radicalmente a mortalidade das pessoas que vivem com HIV (PVHIV), pois esses medicamentos inibem a replicação viral no interior das células alvo evitando o declínio do sistema imunológico (GIR, 2014).

Assim, também foi possível melhorar a qualidade de vida dessas pessoas em decorrência da diminuição do número de casos de infecções oportunistas como a pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar, meningite criptocócica, retinite por citomegalovírus, candidíase esofágica e orofaríngea e histoplasmose (SAÚDE, 2013).

Ademais, o advento da TARV alongou o tempo de sobrevida das PVHIV, entretanto houve o aparecimento de uma série de efeitos colaterais relacionados ao seu uso, por exemplo, dislipidemia, aumento da incidência de doença coronariana aguda, hipertensão arterial, doença cérebro vasculares, distribuição de gordura e insuficiência renal. Destarte, quando o paciente infectado pelo HIV apresenta comorbidades, a infecção pode agravar mais rapidamente a imunodeficiência celular (GIR, 2014).

Ao infectar as células imunológicas, o HIV predispõe a infecções oportunistas e neoplasias. O tempo de latência entre o momento da infecção pelo HIV e o aparecimento das infecções oportunistas é variável, podendo se alongar até 12 anos. Diante da fragilidade do sistema imunológico, vulnerabilidade às doenças das PVHIV e com o surgimento da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, surge a preocupação sobre os efeitos gerados a partir da coinfeção entre PVHIV e COVID-19, devido as pessoas com comorbidades possuírem uma possibilidade maior de desenvolver a forma grave da COVID-19 (GIR, 2014; ISER et al., 2020).

Em virtude de ter um sistema imunológico imunossuprimido e pelos agravos no estado de saúde ocorrerem devido às infecções oportunistas, é especulado que as PVHIV diante da COVID-19 podem ter um prognóstico ruim. Por outro lado, as PVHIV podem estar protegidas contra a COVID-19 devido ao uso do TARV porque alguns destes antirretrovirais foram utilizados nos tratamentos iniciais contra o SARS-CoV-2 (GIR, 2014).

Diante do exposto, é apresentado como uma das hipóteses, a proteção das PVHIV devido ao uso constante da TARV.

Outra hipótese levantada é a de que diante da coinfeção HIV/SARS-CoV-2, as PVHIV não evoluíam para a forma grave, pois não ocorreria a tempestade de citocinas, já que a resposta do sistema imunológico não teria como ser intensificada (SILVA FILHO et al.; 2020; LESKO, 2021).

Frente a estas hipóteses, ainda não é possível dizer o motivo de existirem poucos casos relatados atribuídos a coinfeção HIV e COVID-19. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 mudou drasticamente o cotidiano da população mundial. Várias medidas foram adotadas para conter a infecção como bloqueios territoriais, uso de máscara obrigatório, distanciamento social e confinamento nas residências (VERGARA; ÁNGEL; BUITRAGO, 2020; MANIVANNAN et al., 2021).

Através destas medidas para combater a pandemia, o atendimento às pessoas que vivem com HIV foi prejudicado porque os esforços se voltaram para combater o SARS-CoV-2 e serviços destinados ao atendimento de PVHIV pararam de funcionar ou reduziram bastante o atendimento, prejudicando o tratamento dessas pessoas, podendo ser um fator importante para o abandono do tratamento ocasionando prejuízo a saúde (UNAIDS, 2020).

Apesar da tentativa para gerar danos menores por meio destas ações, o objetivo de acabar com a aids até 2030 ficou ainda mais improvável de ser alcançado.

É estimado que esta falha no atendimento cause 500.000 mortes vinculadas a aids só na África (UNAIDS, 2020).

As expectativas em relação as PVHIV são de que a mortalidade diminua gradativamente no decorrer dos anos, no entanto, com o surgimento do SARS-CoV-2 o número de mortes nessa população pode aumentar de forma exponencial devido este vírus se mostrar versátil em relação à sintomatologia e aos danos causados no organismo humano. Apesar dos fatos conhecidos sobre a infecção pelo HIV serem tendenciosos a pressupor que as PVHIV, diante da coinfeção com o SARS-CoV-2, possuem uma probabilidade de desenvolverem a forma grave de COVID-19, até o momento não está claro como essa coinfeção cursa devido aos poucos estudos sobre essa temática (XAVIER et al., 2020). Portanto, este estudo se torna pertinente devido ao potencial para identificar as manifestações clínicas da COVID-19 em PVHIV e como se desenvolvem, o que poderá ser um aliado no desenvolvimento de condutas e tratamento para essa população.

No entanto, a maioria das pessoas que vivem com HIV são conscientes de sua condição clínica e entendem que seu organismo é mais frágil, pois seu sistema imunológico tem uma capacidade diminuída para combater qualquer infecção. Devido a este entendimento, estas pessoas podem estar sendo mais cuidadosas que o restante da população (MANIVANNAN et al., 2020).

A COVID-19 tem uma propagação rápida com grande número de infecções e mortes. É uma doença gerada pelo SARS-CoV-2, nome atribuído ao novo coronavírus, que pode causar a síndrome respiratória grave, levando a altos índices de mortalidade, sendo a letalidade maior em pessoas idosas, imunodeprimidas, diabéticas, cardiopatas e hipertensas. Por ser uma doença nova, o conhecimento ainda não é suficiente para se determinar um tratamento ideal, os efeitos no organismo e quais sequelas podem ocorrer (COSTA et al., 2020).

A síndrome gripal (SG) é a manifestação mais comum da COVID-19, apresentando como sintomas febre, tosse, dor de garganta e coriza. Quando surge o desconforto respiratório é considerada a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), surgindo dispnéia, pressão no tórax e saturação de oxigênio inferior a 95% em ar ambiente ou cianose central, sendo um quadro clínico mais grave (ISER et al., 2020).

Em um estudo sobre a coinfeção HIV/COVID-19 foi possível notar que o sexo predominante foi o masculino, os principais sintomas foram tosse e febre, a maior parte dos coinfectados tinham comorbidades. As comorbidades mais frequentes foram

hipertensão, obesidade ou hiperlipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes. Entre as pessoas que faleceram foi comum a presença de comorbidade e idade superior a 50 anos (MIRZAEI et al., 2021).

Em análises, apenas a infecção pelo HIV, não foi apontada como um fator para desenvolver a forma grave da COVID-19, mas as comorbidades que normalmente estão associadas às PVHIV aumentam a chance de gravidade diante da infecção pelo SARS-CoV2 (SWAMINATHAN et al., 2020).

Com relação aos antirretrovirais utilizados no tratamento da COVID-19, em ensaios clínicos, o lopinavir, ritonavir e darunavir não mostraram benefícios do seu uso no combate ao SARS-CoV-2. Estudos in vitro apontaram que o remdesivir apresentou resultados mais satisfatórios que o tenofovir, lamivudina, emtricitabina, foi o melhor contra a COVID-19. Porém esses resultados foram os iniciais, sendo necessários mais estudos (FERREIRA; RAMOS, 2020).

Estudos sobre a sobrevida de PVHIV coinfectadas com o SARS-CoV-2 são necessários, pois ainda é incipiente o conhecimento sobre o comportamento da resposta inflamatória nessas pessoas, que por um lado têm um fator predisponente de desenvolver comorbidade a qual piora o quadro diante da COVID-19, mas por outro lado, como o sujeito é imunocompetente, ocorre pouca liberação de citocinas, havendo baixa resposta inflamatória diante do SARS-CoV-2, podendo, desta forma, não evoluir para gravidade (SILVA FILHO et al., 2020).

Tendo em vista os fatos apresentados, considerando as mudanças e repercussões negativas causadas pela COVID-19, este estudo objetiva estimar a sobrevida da coorte de pacientes coinfectados pelo SARS-CoV-2 e HIV/aids que foram internados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Os resultados poderão contribuir para nortear a promoção da saúde, bem como o cuidado e servir de base para conduzir a terapêutica.

1.1 Vírus da imunodeficiência humana

Os HIV são retrovírus, pois guardam suas informações genéticas no ácido ribonucleico (RNA), e por isso, precisam de uma enzima chamada transcriptase reversa para transformar RNA em DNA (ácido Desoxirribonucleico) e dessa forma se replicarem. Os HIV contêm uma camada de proteção externa chamada envelope que possui lipídeos e glicoproteínas (gp120 e gp41). A gp120 está localizada mais

externamente e tem a função de conectar o vírus à célula hospedeira. A gp41 atravessa o envelope viral e fica unida à gp120 (ROJAS-CELIS et al., 2019).

Quando o HIV consegue passar pela primeira linha de defesa, pele e mucosa, e invade o organismo, o macrófago fagocita o vírus e libera algumas citocinas, principalmente a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e TNF- α , que por quimiotaxia na medula óssea locomovem macrófagos para onde houve ruptura da primeira linha de defesa do hospedeiro. Os linfócitos T citotóxicos ao identificarem a célula infectada com HIV se acoplam ao receptor de morte celular localizado na membrana da célula e desencadeiam a ativação de proteínas adaptadoras e estas, por sua vez, ativam as caspases desencadeadoras que despertam as caspases executoras, responsáveis por degradar o citoesqueleto e o conteúdo celular. Esse conteúdo deteriorado será eliminado através de corpos apoptóticos que serão englobados pelas membranas plasmáticas dos fagócitos, processo denominado de fagocitose. Porém, mesmo com a fagocitose o vírus consegue resistir e a segunda linha de defesa também falha (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

Resistindo a apoptose, o HIV se fixa às células leucocitárias, especialmente aos linfócitos T auxiliares (CD4), estes são responsáveis por coordenar outras células do sistema imunológico. Na membrana dos linfócitos existem receptores, CCR5 e CXCR-4, que possibilitam que a gp120 do vírus se acople a eles, uma vez que o HIV se anexe ao linfócito este passa a ser denominado CD4+. Ao realizar esse complexo, ocorrem alterações na gp41 que possibilita a entrada do vírus no citoplasma da célula hospedeira (ROJAS-CELIS et al., 2019).

Ao perceber que os macrófagos não eliminaram o HIV, ocorre a terceira linha de defesa, onde as células dendríticas avisam os linfócitos CD4 que a segunda linha de defesa falhou. Então os linfócitos CD4 encaminham os linfócitos T citotóxicos (CD8) para executar a defesa e os linfócitos B para produzirem anticorpos específicos contra o HIV (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2019).

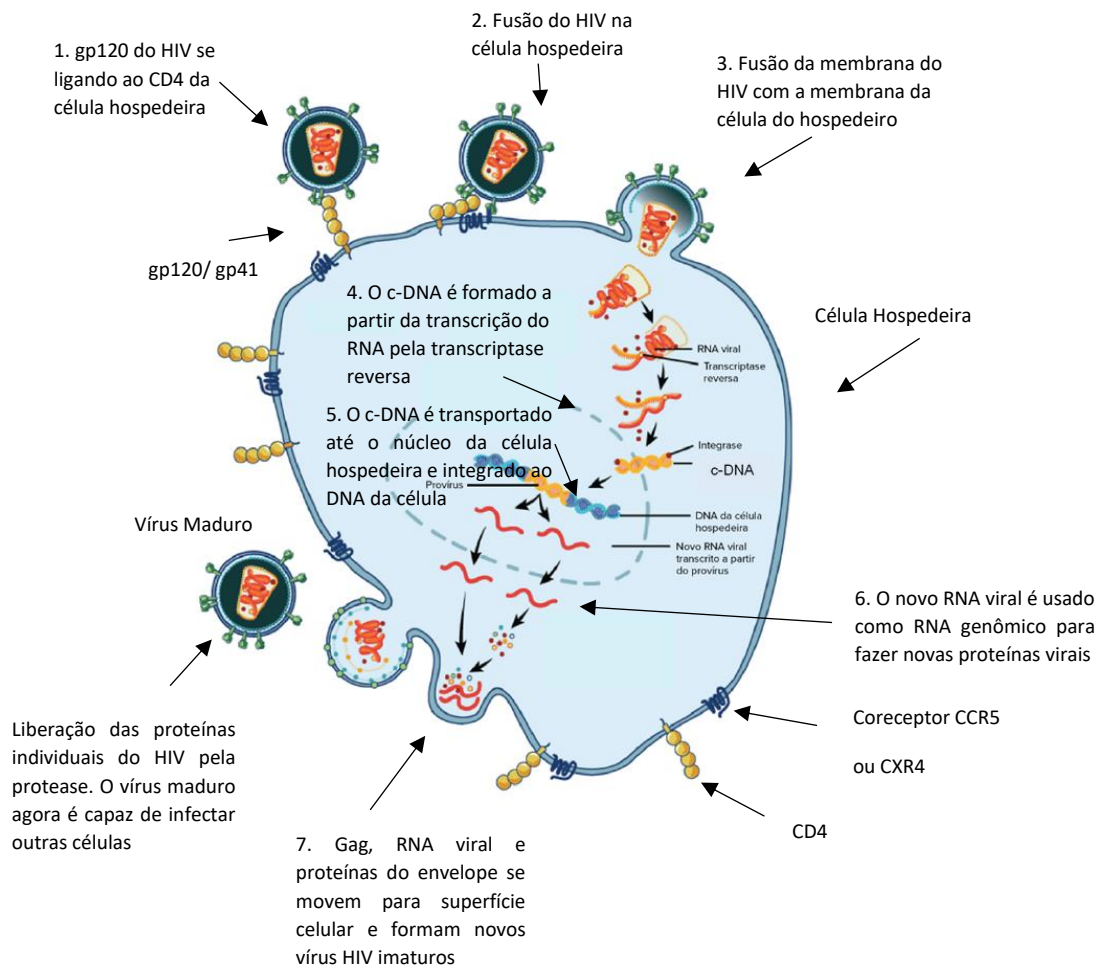
No interior do linfócito o HIV utiliza a enzima transcriptase reversa para criar uma cópia do seu RNA transformando o RNA viral em cDNA (ácido desoxirribonucleico complementar), este é inserido pela enzima integrase ao DNA (ácido desoxirribonucleico) da célula do hospedeiro criando um provírus. Posteriormente o vírus comanda a síntese celular produzindo RNA mensageiro viral (ROJAS-CELIS et al., 2019).

Os RNAs elaborados saem do núcleo e vão para o citoplasma da célula, onde são formadas proteínas precursoras (Gag e Env). A partir desse momento, o RNA e as proteínas virais serão agrupadas para sintetizar novas partículas virais. Quando os níveis de Gag alcançam um patamar, o vírus é estruturado na membrana plasmática e a Env interage com a Gag para o novo vírus ser liberado e começar um novo ciclo de replicação (ROJAS-CELIS et al., 2019).

A quarta linha de defesa acontece quando os linfócitos CD8 se ligam às células infectadas com o HIV e as destrói. Na quinta linha de defesa, os anticorpos específicos, criados pelos linfócitos B, se ligam ao vírus e impede que ele se multiplique, sendo que o HIV é resistente a esses anticorpos e, por isso, não funcionam. Apenas uma pequena porcentagem da população consegue produzir anticorpos que impedem a multiplicação do HIV, estes são chamados de controladores de elite (HALL; GUYTON, 2016; GEBARA; KAMARI; RIZK, 2019).

Resumidamente, o ciclo do HIV possui sete fases: ligação, fusão e entrada de vírions na membrana celular; liberação de RNA no citoplasma; transcrição de RNA para DNA; integração ao DNA hospedeiro; transcrição de mRNA para proteínas virais; divisão pela protease do HIV; e maturação viral (ATTA; SEIGNEUX; LUCAS, 2019). A Figura 1 ilustra o ciclo de replicação do HIV.

Figura 1 - Ciclo replicativo do vírus HIV



Fonte: adaptado de <https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/animal-viruses-hiv>

Ao infectar os linfócitos CD4, estas células serão destruídas pelos linfócitos CD8 na tentativa de eliminar o vírus. Então, com o tempo o número células CD4 vai diminuindo e a capacidade de defesa do organismo também, já que não restam células CD4 suficientes para combater a infecção (HALL; GUYTON, 2016).

Com a depressão do sistema imunológico, o organismo não consegue eliminar o vírus e ele permanece nas células durante toda a vida do indivíduo. Porém, mesmo ficando debilitado, o sistema imunológico consegue reagir, produzir linfócitos, sintetizar anticorpos e assim, manter a infecção controlada. Devido a esta reposta, a

pessoa apresenta sintomas leves de infecção ou até mesmo esta pode ser assintomática, ficando latente por até 10 anos (ROJAS-CELIS et al., 2019).

Ao criar essa desarmonia no sistema imunológico, o HIV, deixa o organismo impotente para se defender de vírus, bactérias e fungos, aumentando a incidência de doenças oportunistas e causando a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) (SILVA FILHO et al., 2020).

O HIV é capaz de invadir o sistema nervoso central (SNC) já na primeira semana de infecção, com isso, ele é capaz de alterar os mecanismos de funcionamento do cérebro, medula espinhal e nervos periféricos. Mesmo com o uso dos antirretrovirais as pessoas que vivem com HIV desenvolveram distúrbios neurocognitivos, apesar da diminuição da carga viral. Foi possível notar a presença de transtorno cognitivo com o aparecimento de desaceleração motora leve, mudanças de humor, declínio das atividades cerebrais e demência associada ao HIV (ROJAS-CELIS et al., 2019).

Estruturas cardíacas também podem ser prejudicadas pelo HIV como pericárdio e miocárdio, artérias coronarianas e sistema vascular bem como surgir arritmias. O vírus é capaz de proporcionar resposta inflamatória exacerbada que promove a produção de citocinas pró-inflamatórias que causam danos ao miocárdio. Essas alterações podem ocorrer até mesmo se a pessoas estiver fazendo uso de antirretrovirais de forma regular (MANGA et al., 2017).

Proteínas importantes na replicação do vírus afetam a repolarização ventricular e a inflamação modifica as características elétricas favorecendo, desta forma, a arritmia ventricular. A cardiomiopatia em pessoas que vivem com HIV tem papel importante na morbimortalidade e estão sendo, gradativamente, mais comuns nestas pessoas (FEINSTEIN et al., 2019).

Outro problema que ocorre devido à infecção pelo HIV é a lipodistrofia, que surge com a distribuição anormal de gordura corporal devido a problemas no metabolismo dos lipídeos e glicose. A lipodistrofia mais comum é a lipoatrofia que se caracteriza por perda de gordura subcutânea na face, nádegas e membros. A segunda forma de apresentação é a lipohipertrofia, neste ocorre o aumento de gordura na parte cervical posterior, no tronco e nas vísceras abdominal. Existe uma terceira apresentação que é a lipodistrofia mista em que ocorre a lipodistrofia e a lipohipertrofia ao mesmo tempo. A lipodistrofia está relacionada à idade, sexo, peso,

período de infecção pelo HIV, tempo e tipo dos medicamentos antirretrovirais em uso (SIGNORINI et al., 2012; FODJO et al., 2021).

O processo inflamatório perene e uso da TARV estão associados a diversas doenças, por exemplo, doença cardiovascular, diabetes tipo 2, doença renal crônica, câncer, depressão, demência e osteoporose. Para combater essa destruição do CD4 e consequentemente a inflamação crônica são utilizados antirretrovirais. Esses medicamentos impedem que o vírus se multiplique e invada as células CD4 (YOUNAS et al., 2016; MURALIDAR et al., 2020).

O HIV é capaz de sofrer mutações genéticas, pois durante o ciclo de replicação viral podem ser produzidos por volta de 10 bilhões de partículas virais e durante a produção dessas partículas ocorre um número elevado de erros, no entanto, não acontece o descarte ou correção da enzima transcriptase reversa o que acarreta em fusões de inserções, deleções e substituições de nucleotídeos por ciclo de replicação viral, tendo como consequência milhares de mutações virais a cada dia, tornando-o apto a sobreviver em diferentes hospedeiros, favorecendo sua resistência (PARASKEVIS et al., 2016).

De acordo com essa predisposição biológica em que ocorre a mutação genética, foi possível a formação do HIV-1 e HIV-2, os dois tipos de vírus possuem subgrupos. A capacidade de multiplicação e de provocar doença é menor no HIV-2 bem como permanece em latência por mais tempo, fazendo com que o indivíduo tenha um sistema imunológico mais resistente (SAGNELLI et al., 2020).

A infecção pelo HIV tem quatro fases: infecção aguda; fase assintomática ou período de latência; fase sintomática inicial ou precoce; e aids (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2012).

A infecção aguda é pouco perceptível, pois os sintomas clínicos são parecidos com um estado gripal. O tempo entre a infecção e os sintomas é de aproximadamente até 30 dias. Nesta fase as células CD4 diminuem abruptamente, mas o organismo consegue reagir e são produzidas novas células de defesa e anticorpos. Então, ocorre uma estabilização que irá variar conforme a velocidade de replicação viral (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2012).

Na fase assintomática o indivíduo não apresenta sintomas, por vezes, pode apresentar linfadenopatia indolor. Constantemente o diagnóstico ocorre, despropositadamente, nesta fase, quando a pessoa procura o sistema de saúde para

investigar hipertensão, diabetes e outras doenças (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2012).

Já na fase sintomática inicial a pessoa pode apresentar diarreia, fadiga, sinusopatias, emagrecimento, candidíase, aftas, gengivite, herpes, entre outros (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2012).

A aids é quando ocorrem as infecções oportunistas causadas por microrganismos que usualmente não são patogênicos em pessoas com o sistema imune saudável (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2012).

Os exames laboratoriais iniciais da pessoa diagnosticada com HIV tem o objetivo de avaliar o estado clínico e imunológico além da replicação viral. São requisitados exames de linfometria T CD4+ e CD8+ e a dosagem do RNA HIV para definir a carga viral. Através da quantificação da carga viral é possível avaliar os efeitos da terapia antirretroviral no indivíduo, que tem por objetivos diminuir a morbimortalidade em PVHIV e suprimir a multiplicação viral, com o propósito de zerar a carga viral (SOUSA; PINTO JÚNIOR, 2016).

Em 1991 o Ministério da Saúde passou a fornecer a Zidovudina para tratamento da aids, nessa época o tratamento era monoterápico. Entre 1993 e 1994 iniciou o tratamento com duas drogas podendo ser a associação da zidovudina e didanosina, zidovudina e zalcitabina ou zidovudina e lamivudina. Em 1996 começou a terapia com antirretrovirais (TARV) com três medicações, sendo o mais eficiente. Com a introdução da TARV tríplice a mortalidade entre as pessoas vivendo com HIV diminuiu havendo um número menor de hospitalização (ROSSII et al., 2012).

Mesmo com os antirretrovirais (ART) o organismo não consegue eliminar de forma definitiva o vírus fazendo com que a aids passasse a ser considerada uma situação crônica tendo como meta identificar 90% das pessoas que vivem com o vírus e tratá-las (RAVANHOLI et al., 2019).

Os ART são capazes de diminuir de forma eficaz a carga viral devido impedirem a replicação viral e o esquema com três doses é prescrito para diminuir o surgimento de resistência aos ART. Porém, a resistência viral pode ocorrer, quando o paciente não tem adesão plena à TARV, e a replicação viral continua acontecendo, predispondo a doenças oportunistas (HILL et al., 2018).

Apesar da mortalidade de pacientes que vivem com HIV em Unidades de terapia intensiva (UTI) ter diminuído com a introdução dos antirretrovirais o número de

mortes das pessoas com HIV, em UTI, ainda é maior se comparado às pessoas que não possuem HIV (SOUZA et al., 2016).

O início da terapia antirretroviral deve acontecer o mais breve possível, independentemente da contagem de células CD4, com o intuito de diminuir o número de doença oportunista, transmissão do HIV e morte (SAÚDE, 2013).

Estão disponíveis seis classes de antirretrovirais e cada uma delas atua em uma etapa diferente do ciclo de replicação do HIV. As principais classes são: inibidores da transcriptase reversa análogo ao nucleosídeo (ITRN); inibidores da transcriptase reversa não análogo ao nucleosídeo (ITRNN); inibidores de protease (IP); inibidor de fusão; inibidor de integrase (INI); inibidor CCR5 (OLIVEIRA et al., 2018).

Os inibidores da transcriptase reversa análogo ao nucleosídeo interrompem o processo de modificação do RNA viral para DNA de fita dupla. Os medicamentos desta classe são: estavudina (d4T), zidovudina (AZT), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir (TDF) e emtricitabina (FTC) (PAU; GEORGE, 2014).

O mecanismo de ação dos inibidores da transcriptase reversa não análogo ao nucleosídeo é inibir diretamente a enzima transcriptase reversa. As medicações desta classe são: efavirenz (EFZ) e nevirapina (NVP) (SAÚDE, 2013).

A forma de atuar dos inibidores de protease é através da sua união às proteases do HIV, impossibilitando a criação dos vírions. Os medicamentos dessa classe são: ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), amprenavir, fosamprenavir (APV/FPV), saquinavir (SQV), atazanavir (ATV) e darunavir (DRV) (PAU; GEORGE, 2014).

A medicação que representa a classe de inibidor de fusão é a enfuvirtida (T20), ela age na gp41, impedindo a fusão do HIV com a membrana celular humana (PAU; GEORGE, 2014).

O inibidor de integrase, raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG), impedem que o DNA viral se junte ao DNA humano (ATTA; SEIGNEUX; LUCAS, 2019).

O maraviroque (MVC) é o único medicamento inibidor de CCR5, ele se conecta ao receptor CCR5 da membrana celular humana inviabilizando a ligação da gp120 do HIV ao receptor CCR5 (PAU; GEORGE, 2014).

O esquema para dar início ao tratamento deve conter três antirretrovirais, incluindo dois ITRN/ITRNT e mais um de outra classe, podendo ser ITRNN, inibidor de protease com reforço de ritonavir (IP/r) ou INI. No Brasil, o esquema indicado é a

combinação de lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) e dolutegravir (DTG) (SAÚDE, 2018).

A TARV aumentou tanto quantitativamente quanto qualitativamente a sobrevida das PVHIV, no entanto, esses medicamentos causam alterações metabólicas e em conjunto com a inflamação crônica, causada pela infecção do HIV, alteram a morfologia e o metabolismo do tecido adiposo. Esses transtornos estão relacionados a múltiplos fatores que ainda não estão totalmente elucidados. Tais fatores levam ao desenvolvimento da síndrome metabólica, predispondo a problemas no fígado, rins, diabetes, hipertensão arterial, lipodistrofia e dislipidemia. A síndrome metabólica (SM) é iniciada a partir da resistência à insulina e está associada ao aumento de gordura visceral, sendo um conjunto de fatores de risco para desenvolver os problemas citados no parágrafo anterior (RIBAS et al., 2020; PORTH; MATFIN, 2011).

A resistência insulínica está associada ao acúmulo de gordura visceral, estes adipócitos são maiores e, por isso, com grande capacidade de estocar gordura. A hipertrofia dos tecidos adiposos libera interferon gama, que fazem com que os macrófagos secretem citocinas inflamatórias, as quais irão gerar um distúrbio na cascata de sinalização de insulina. O início desse distúrbio ocorre com a presença de glicose no sangue. O pâncreas ao perceber a glicose libera insulina, pois para a glicose entrar na célula, depende do transportador GLUT-4, o qual necessita da insulina para ser ativado (PORTH; MATFIN, 2011).

Após a liberação de insulina, essa se conecta aos seus receptores na membrana externa da célula e ocorre a cascata da insulina que dá o comando ao GLUT-4, que fica dentro da célula, para ir até a membrana externa da célula, pegar a glicose e levar para o interior celular. No entanto, as citocinas liberadas pelos adipócitos irão impedir a cascata de insulina, com isso, o GLUT-4 não receberá o comando para pegar a glicose e esta permanecerá nos vasos sanguíneos fazendo com que o pâncreas continue liberando insulina, sendo este o processo chamado de resistência à insulina (PORTH; MATFIN, 2011).

Se essa resistência insulínica persistir devido à falta de tratamento, a pessoa desenvolve diabetes mellitus, condição em que o pâncreas tem dificuldade para sintetizar insulina pelas células Beta-pancreáticas, pois o pâncreas irá fadigar. O nível elevado de glicose no sangue faz com que haja altas taxas de hemoglobina glicada e isso libera citocinas inflamatórias, como o TNF- α , que gera danos nas paredes dos

vasos sanguíneos, ocorrendo a disfunção do endotélio e provocando as placas ateromatosas (PORTH; MATFIN, 2011).

A hiperglicemia também aumenta a estimulação simpática causando vasoconstrição, que eleva a pressão sanguínea, fazendo com que a pessoa se torne hipertensa. Esse aumento de estimulação simpática faz com que tenha maior retenção de sódio e água nos túbulos renais e ductos coletores, levando ao aumento do volume plasmático, o que também contribui ainda mais para a hipertensão arterial. Apesar da TARV proporcionar o desenvolvimento da síndrome metabólica, ainda sim, seu uso é recomendado, pois os benefícios superam os custos de não usá-la (SAÚDE, 2018; PORTH; MATFIN, 2011).

1.2 Epidemiologia do HIV

No mundo existem cerca de 38 milhões de pessoas infectadas com o HIV e dentre esse quantitativo apenas 28,7 milhões fazem tratamento, de acordo com os dados da última estatística no fim de 2021. De uma forma geral, houve redução na incidência de HIV mundialmente entre os anos de 2018 e 2021, e apesar de medidas preventivas para evitar a infecção sejam eficientes o número de casos novos continua aumentando em alguns países. Na América Latina houve aumento de 100 mil para 110 mil pessoas e na Europa Oriental e Ásia central de 150 mil para 160 mil pessoas em 2021 (UNAIDS 2018; UNAIDS 2022).

Novas infecções com HIV tiveram redução de 23% desde 2010, destes, 38% foram na África Ocidental e África do Sul. Porém, as infecções aumentaram em 72% na Europa Oriental e Ásia Central, 22% no Oriente Médio e Norte da África, e 21% na América Latina em 2020 (UNAIDS, 2020).

Determinados grupos como: meninas e mulheres jovens abusadas sexualmente, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, pessoas transgênero, usuário de drogas, pessoas privadas da liberdade e migrantes, são mais susceptíveis a se infectarem e têm poucas condições de lidarem com as implicações resultantes do HIV (D'SOUZA; GOLUB; GANGE, 2019).

Nos Estados Unidos 81% dos diagnósticos de HIV são em pessoas do sexo masculino e 19% são do sexo feminino. As pessoas negras têm um risco de se infectar de 43% em comparação com os hispânicos que possuem 25% de risco de se infectar pelo HIV. Um total de 86% das pessoas tem consciência de que estão infectadas com

HIV, uma parte destas pessoas não se tratam com os antirretrovirais e entre as que fazem tratamento, cerca de 85% a 90%, ocorre à diminuição da carga viral (D'SOUZA; GOLUB; GANGE, 2019).

No Brasil, aproximadamente 920 mil pessoas estão infectadas com o HIV. Entre 2007 e junho de 2020 foram identificados 342.459 diagnósticos de HIV, sendo 69,4% do sexo masculino e 30,6% do sexo feminino. A região do Brasil com maior percentual de casos de HIV é a região sudeste com 44,4%, seguido de 20% na região Sul, 19,0% na região Nordeste, 9,0% na região Norte e 7,6% na região Centro-Oeste (SAÚDE, 2020).

Em 2019, no país houve 41.919 novos casos de HIV, onde 11,8% foi na região Norte, 25,6% no Nordeste, 35,3% no Sudeste, 18,2% no Sul e 9,1% no Centro-Oeste. No entanto, ocorreu uma diminuição de 18,7% de casos entre os anos de 2012 e 2019 (SAÚDE, 2020).

Assim como no restante do mundo, a maioria das pessoas que se infectou no Brasil tem o perfil sociodemográfico descrito a seguir: idade entre 20 e 34 anos, raça/cor negra ou parda e sexo masculino (SAÚDE, 2010).

Quanto aos dados epidemiológicos dos tipos de HIV, o HIV-1 é o com maior prevalência na maioria dos países enquanto o HIV-2 se delimita basicamente na África Ocidental e Central (REQUEJO, 2006).

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) definiu em 2014 as metas globais 90-90-90, onde ficou acordado que 90% das pessoas com HIV seriam diagnosticadas, 90% das diagnosticadas receberiam tratamento antirretroviral (TARV) e 90% das que estivessem em tratamento atingiriam a supressão viral até 2020. Porém, alguns países falharam em atingir o objetivo, dados mostram que foram investidos menos recursos que o necessário para o combate ao HIV. Países com baixa e média renda no ano de 2018 disponibilizaram 19 bilhões de dólares, 1 bilhão a menos que em 2017. Em 2021, estes países investiram 21,4 bilhões de dólares, no entanto, é estimado que em 2025, serão necessários US\$ 29 bilhões. (BROWN et al., 2018; UNAIDS 2018; UNAIDS 2022).

1.3 Coronavírus

O agente patológico responsável pela pandemia COVID-19 é o nCoV-2019 que posteriormente recebeu o nome de SARS-CoV-2 (coronavírus2 da síndrome

respiratória aguda grave). O início ocorreu na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, no início de dezembro de 2019 e em março de 2020 foi classificada como pandemia de alto risco. Inicialmente o vírus foi transmitido de animais para humanos e posteriormente entre os humanos por meio de gotículas e aerossóis (NOVELLI et al., 2020).

Coronavírus (CoVs) são vírus de RNA pertencentes ao gênero Coronaviridae e são classificados em quatro gêneros: alfa-coronavírus (α -CoV), beta-coronavírus (β -CoV), gama-coronavírus (γ -CoV) e delta-coronavírus (δ -CoV). Três tipos de CoVs pertencentes ao grupo β -CoV, com alta patogenicidade, foram responsáveis por infectar pessoas no mundo, o SARS-CoV, MERS-CoV e no momento o SARS-CoV-2. Esses três tipos de CoVs se originaram de morcegos e espécies de roedores e foram capazes de acarretar doenças respiratórias graves nos humanos (SAMUDRALA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de disseminação rápida que se liga ao receptor da célula epitelial, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que está presente nas superfícies externas da maioria dos órgãos do corpo humano, causando a endocitose. A morte dessas células desencadeia uma resposta inflamatória através das citocinas como interleucina-6, interleucina-1 e fator de necrose tumoral- α . Como resultado desta explosão de citocinas, ocorre o aumento de fluído no espaço alveolar e intersticial dos pulmões gerando a insuficiência respiratória e a síndrome do desconforto respiratório agudo. Este quadro clínico sem tratamento pode ocasionar a morte devido à falta de oxigênio nos órgãos vitais. A ECA-2 existe em grande quantidade no pulmão, coração, íleo, rim e bexiga. Devido a esta extensa resposta inflamatória, também ocorre problema no sistema cardíaco, renal e hepático (ADIL et al., 2021; EJAZI; GHOSH; ALI, 2021).

Enquanto algumas pessoas permanecem assintomáticas depois da infecção pelo SARS-CoV-2 outras desenvolvem sintomas leves, fortuitamente progredindo para pneumonia e SRAG necessitando de intubação, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), podendo evoluir para morte (STASI et al., 2020).

O tempo de incubação da doença para a maioria das pessoas é de 01 a 14 dias. O aparecimento de dispneia e pneumonia ocorre em torno do oitavo dia do início da doença. Os sintomas que aparecem com maior frequência são febre, fadiga e tosse seca. Os sintomas com menos regularidade são tosse produtiva, dor de garganta,

cefaleia, hemoptise, diarreia, anorexia, dor no peito, calafrios, náusea e vômito (HU et al., 2021).

Estudos realizados apontam que 80% dos casos são leves a moderados e a probabilidade de desenvolver a forma grave é maior em idosos, acima de 60 anos, e pessoas com comorbidades. Foram apontados quatro estágios da COVID-19: o primeiro é a infecção do trato respiratório superior; no segundo ocorre dispneia e pneumonia; o terceiro apresenta uma clínica pior devido ao aumento de citocinas ocorrendo um quadro excessivamente inflamatório; e o quarto é a recuperação ou morte do indivíduo (STASI et al., 2020; ADIL et al., 2021).

No primeiro estágio da COVID-19 pode ocorrer febre, fadiga e dor. Náuseas, vômitos e diarreia ocorrem com menos frequência nesta fase da doença. A dispneia e pneumonia aparecem no estágio dois, a pessoa apresenta febre alta, calafrios, falta de ar e dor no peito. Pode aparecer também a cianose e saturação de oxigênio abaixo de 90% (SAMUDRALA et al., 2020; STASI et al., 2020).

O terceiro estágio é determinado pela piora clínica devido à grande quantidade de citocinas resultando na hiperinflamação, o que gera vasculopatia dos vasos sanguíneos no pulmão, trombose, lesões pulmonares, síndrome respiratória aguda e até mesmo coagulação intravascular disseminada. Podem ocorrer também problemas cardíacos, renais, sepse e infecções secundárias. No quarto estágio a pessoa se recupera ou falece, o que está vinculado a comorbidades, ser idoso, piora da insuficiência respiratória, D-dímero e proteína C reativa elevados, linfopenia e infecções (STASI et al., 2020).

A COVID-19 além de problemas respiratórios pode causar arritmias cardíacas, danos no miocárdio, tontura, prejuízo no nível de consciência, hemorragia intracraniana, hipogeusia (diminuição da capacidade para sentir o sabor da comida) e hiposmia (diminuição do olfato), acidente vascular cerebral, sintomas digestivos, lesão hepática, hipercoagulação, trombose, síndrome respiratória aguda, acidose metabólica, choque séptico e insuficiência de múltiplos órgãos (WANG et al., 2020).

Sinais como diminuição dos linfócitos, aumento de fatores inflamatórios e proteína C reativa, aumento do lactato e progressão rápida de danos pulmonares são indícios de que a pessoa está evoluindo para o estado grave da COVID-19 (KANG; XU, 2020).

Para o diagnóstico é realizado o exame de transcrição reversa-PCR (RT-PCR), através de swab nasofaríngeo e orofaríngeo. A tomografia de tórax também é utilizada

para complementar o diagnóstico e acompanhar o comprometimento pulmonar (ADIL et al., 2021).

No momento não existe tratamento específico para a COVID-19, o que está sendo adotado são medicamentos para tratar os sintomas clínicos. Os antirretrovirais como remdesivir, favipiravir, lopinavir e ritonavir foram utilizados no início para impedir a replicação viral. O tocilizumabe, com seu efeito imunomodulador, foi empregado para controlar a tempestade de citocinas, dexametasona para combater a resposta inflamatória, plasma convalescente das pessoas curadas devido aos anticorpos contra o coronavírus. Apesar do uso da cloroquina e hidroxiclороquina, estudos não identificaram eficácia e mostraram uma possibilidade maior de arritmias ventriculares com o uso destes medicamentos (MURALIDAR et al., 2020).

Estudos apontam que o remdesivir diminui a mortalidade e o tempo de cura dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 (NOVELLI et al., 2020).

Para combater o SARS-CoV-2 também foram fabricadas vacinas feitas com anticorpos que atuam nas proteínas da superfície do envelope viral e a ligação ao receptor de pico. A quantidade de PVHIV incluídas no estudo para vacinas contra o SARS-CoV-2 foi pequena, não sendo o suficiente para saber como seu organismo responde. Normalmente, as PVHIV manifestam resultados baixos após se vacinarem e, por isso, geralmente, necessitam de mais doses ou vacina específica para pessoas com HIV (AMBROSIONI et al., 2021).

O número de habitantes no mundo é de aproximadamente 7,8 bilhões de habitantes e até início de dezembro de 2022, 645.190.798 pessoas tinham sido infectadas pelo coronavírus e destas, 6.640.837 mortes foram relatadas (UNIDAS-ONU, 2019; METRICS; EVALUATION-IHME, 2021).

No mesmo período citado acima, no Brasil, dos aproximados 214 milhões de habitantes existentes, 35.369.105 pessoas foram infectadas pelo coronavírus, destes, 690.124 foram notificações de óbito, com uma taxa de letalidade de 2,0% (SAÚDE, 2019; ESTATÍSTICA-IBGE, 2021).

Os índices elevados de mortalidade ocorrem devido à sobrecarga do sistema de saúde, por ser uma doença nova e não possuir tratamento específico (ADIL et al., 2021).

1.4 Pessoas que vivem com HIV coinfectadas com coronavírus

Existe uma quantidade pequena de estudo sobre o tema, porém foi observado que pessoas infectadas com HIV que possuem baixa contagem de células CD4 (menor 200 células/mm³) ou que não fazem uso do TARV possuem uma probabilidade maior de desenvolverem a forma grave de COVID-19 quando comparadas as pessoas que não possuem HIV (FODJO et al., 2021).

A ação simultânea das infecções por HIV e SARS-CoV-2 destrói o sistema imunológico, pois ambos diminuem células CD4, CD8, Th1 e Th2. Essa degradação é maior em PVHIV coinfectadas com SARS-CoV-2 que não fazem uso de TARV, bem como apresentam desconforto respiratório mais acentuado (SHAROV, 2021).

Estudos indicam que a COVID-19 não é fator determinante para complicações em PVHIV, mas existem indícios de que a pneumonia nestas pessoas pode ser mais severa por conta da resposta exacerbada do sistema imunológico (SHAROV, 2021).

Quando se compara a atuação do sistema imunológico em pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 que não possuem HIV com pessoas HIV positivas sem uso de TARV e com uso de TARV, é possível observar que as PVHIV coinfectadas com SARS-CoV-2 que fazem uso de TARV evoluem, praticamente, da mesma forma que pessoas HIV negativas, enquanto as PVHIV sem uso de TARV tendem a evoluir para forma grave de COVID-19 (SHAROV, 2021).

A pressuposição de que a imunossupressão das PVHIV terem relevância como fator de proteção, devido a evitar a tempestade de citocinas, parece não ser real devido pesquisa mostrar que pessoas com contagem de células CD4 < 200 mm³ apresentam evolução para forma grave e em alguns casos morte (KANWUGU; ADADI, 2021).

A criação de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 aumenta a chance de sobreviver a COVID-19 grave, bem como a grande capacidade de resposta das células de memória CD4 e CD8. Este fato insinua que a atuação de células B e T são importantes para proteção contra a forma grave da COVID-19 (AMBROSIONI et al., 2021).

Contudo, pessoas que vivem com HIV possuem disfunção das células B e T e em alguns casos, esses problemas não são corrigidos com o uso do TARV. Devido a esta situação a produção de anticorpos e a resposta atenuada aos antígenos prejudicam a resposta vacinal. A deficiência nas células B e T podem aumentar a

probabilidade de PVHIV cursarem com forma grave da COVID-19 (AMBROSIONI et al., 2021).

Contagem menor que 200 células CD4 por ml, replicação do HIV ativa ou doença oportunista nos últimos seis meses foram consideradas preditores de risco na COVID-19, esta situação pode ser ainda mais estimulada na presença de comorbidades (AMBROSIONI et al., 2021).

Os sintomas e imagem radiológica de pessoas HIV negativo e PVHIV não foram diferentes, sendo mais comum febre e tosse em pessoas HIV positivas do que em HIV negativas. A linfopenia causada pelo SARS-CoV-2 surgiu com maior frequência em PVHIV (AMBROSIONI et al., 2021).

Alguns inibidores de protease como o lopinavir e ritonavir foram analisados como tratamentos para o SARS-CoV-2, mas foi encontrado apenas diferença no tempo de melhora clínica. Contudo, existem indícios de uma resposta melhor quando os antirretrovirais são administrados no início dos sintomas da COVID-19. O uso de inibidor de transcriptase reversa de nucleosídeo parece ser importante para evitar morte e o uso de tenofovir e emtricitabina mostra proteção contra o SARS-CoV-2 e a hospitalização (VERGARA; ÁNGEL; BUITRAGO, 2020).

Em outros estudos, apesar de pesquisas in vitro com remdesivir, tenofovir e lopinavir mostrarem boa resposta contra o SARS-CoV-2, esses antirretrovirais não demonstraram proteção contra a COVID-19 em PVHIV que fazem uso de TARV (KANWUGU; ADADI, 2021).

1.5 Relevância do estudo

A coinfeção HIV e SARS-CoV-2 é um fato clínico, cuja evolução ainda é desconhecida, o que se verificou até o momento foram pesquisas de PVHIV com diabetes mellitus, hipertensão, doenças pulmonares e oncológicas. Portanto, é preciso estudar como os casos dos coinfectados HIV/SARS-CoV-2 evoluíram durante a pandemia da COVID-19.

1.6 Objetivo

Estimar a sobrevida da coorte de pacientes coinfectados pelo SARS-CoV-2 e HIV/aids que foram internados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

1.6.1 Objetivos específicos

- Identificar o perfil dos pacientes coinfectados com HIV/SARS-CoV-2;
- Levantar o índice de carga viral e contagem de linfócitos CD4 nos pacientes do estudo;
- Levantar o uso de antirretrovirais pelos participantes do estudo;
- Identificar a presença de comorbidades da coorte de pacientes;
- Levantar os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes coinfectados com HIV/SARS-CoV-2;
- Verificar o uso de vacinas para COVID-19 pelos pacientes coinfectados com HIV/SARS-CoV-2;
- Identificar a realização de tomografia de tórax pelos participantes do estudo;
- Estimar os fatores de risco acumulado de morte;
- Estimar os fatores que contribuíram para o aumento da taxa de risco de morte;
- Relacionar os achados clínicos levantados dos pacientes coinfectados com SARS-CoV-2/HIV com a sobrevida.

2 POPULAÇÃO E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte hospitalar retrospectivo de pacientes coinfectados pelo HIV e SARS-CoV-2, que foram tratados de COVID-19 nas unidades de internação do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no período de 01/02/2020 a 30/07/2022. O universo de pacientes internados nestas condições foi de 459, resultando em uma coorte de 37 pacientes após os critérios de inclusão.

2.1.1 Cenário

O Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) está situado no bairro da Tijuca, no Rio de Janeiro e foi inaugurado em 1929, com o objetivo de atender pessoas com doenças venéreas, principalmente a sífilis, devido ao crescimento do número de casos das infecções sexualmente transmissíveis. O atendimento é exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde e disponibiliza 233 leitos e atendimentos ambulatoriais de diversas especialidades.

Em 1983, o HUGG foi o pioneiro, no Brasil, a fornecer atendimento a pessoas com aids e em 1987 foi credenciado como Centro Nacional de Referência em aids.

Durante a pandemia da COVID-19 disponibilizou leitos de CTI e enfermaria para o tratamento das pessoas com esta infecção, se tornando ao longo do tempo um hospital experiente ao atendimento de doenças contagiosas.

2.2 Aspectos éticos

Este estudo teve aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, registrado sob o CAAE: 53159921.0.0000.5258.

O presente estudo não recebeu incentivo financeiro de entidades, pessoas jurídicas ou físicas para sua execução.

Não foi necessário aplicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devido os dados serem extraídos de prontuários e sistemas de informação do serviço, além dos dados terem sido analisados de forma anônima.

2.3 Critérios de inclusão

Foi utilizado os seguintes critérios de inclusão: coinfeção HIV/SARS-CoV-2, idade a partir de 18 anos, ambos os sexos, todos os status de infecção HIV e que tenham sido internados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle entre o intervalo de tempo do estudo.

2.4 Critérios de exclusão

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: crianças, adolescentes e pessoas não infectados com HIV.

2.5 Coleta de dados

Junto ao setor de vigilância foi solicitado todas as fichas de notificação dos pacientes que foram diagnosticadas com COVID-19 nas unidades de internação do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), posteriormente ocorreu a análise de todos esses prontuários através da consulta ao Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) que é utilizado pelo hospital e foram aplicados os critérios de elegibilidade para definir o número de participantes da pesquisa.

Após os prontuários serem selecionados, os dados foram coletados através de perguntas abertas utilizando instrumento norteador que consta como anexo 2, em seguida, estes foram inseridos em uma planilha no software Microsoft Excel para estruturação do banco de dados e posteriormente foi exportado para o programa R version 4.2.1 para serem analisados estatisticamente.

2.6 Variáveis do estudo

Foi elaborado um arquivo único e informatizado com os dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos para posterior análise.

2.6.1 Variável dependente do estudo:

Sobrevida dos pacientes, que consta como o tempo entre a data de admissão no hospital e a sua morte, exclusão causada pelo fim do período de estudo, morte não relacionada à COVID-19, alta hospitalar ou à revelia e transferência hospitalar.

2.6.2 Variáveis independentes sociodemográficas:

Sexo e idade.

2.6.3 Variáveis independentes de interesse clínico:

Diagnóstico COVID-19, comorbidades, presença de doenças relacionadas à infecção HIV, sintomas da COVID-19, tempo de início dos sintomas da COVID-19.

2.6.4 Variáveis independentes de interesse terapêutico:

Uso de TARV, esquema de TARV utilizado, quanto tempo faz uso do TARV, uso de outras medicações relacionadas às comorbidades, se houve vacinação para COVID-19, quantas doses da vacina recebeu, marca da vacina que foi aplicada.

2.6.5 Variáveis independentes de interesse laboratorial:

Carga viral, contagem de linfócitos CD4, se realizou exame RT-PCR.

2.7 Métodos estatísticos dos dados

2.7.1 Estatística descritiva

As variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal foram descritas pelas suas médias ($\pm$ desvio padrão) e testadas pelo teste t de Student de amostras independentes e pareado, enquanto as variáveis com a distribuição não gaussiana serão descritas por suas medianas e, 1º e 3º quartis – variação interquartil - (IQR=25-75), e testadas pelo teste não paramétrico de U de Mann-Whitney de amostras independentes e pareado. As variáveis qualitativas (categóricas) nominais e ordinais serão estudadas através do teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fischer, quando este for indicado. Um valor de $p \leq 0,05$ será considerado significativo (CARVALHO et al., 2011).

2.7.2 Estatística analítica

- Método estatístico de análise de sobrevida:

Os objetivos fundamentais da análise de sobrevida são: estimar, interpretar e comparar a função de sobrevida e/ou função de risco, e estimar a magnitude das relações entre as variáveis de interesse e essas funções. Entende-se por função de Sobrevida ($S(t)$) a probabilidade de que um indivíduo sobreviva por mais tempo do que um tempo 't' especificado e entende-se por função de Risco ($h(t)$) o potencial instantâneo (quando intervalo de tempo se aproxima de zero) por unidade de tempo para que um evento ocorra. A função de Sobrevida é uma probabilidade, a função de Risco é uma taxa que indica um potencial de falha. Essas funções estão relacionadas, de modo que se conhecendo uma delas a outra poderá ser estabelecida. Intuitivamente, por exemplo, quanto maior é a probabilidade de sobrevida a cada tempo, menor será a taxa de risco correspondente, e vice-versa (CARVALHO et al., 2011).

- Método de Kaplan-Meier (KM):

O método KM é um método não paramétrico para estimação da função de Sobrevida que permite comparar a sobrevida em diferentes estratos ou grupos. A probabilidade de sobrevida até uma data específica é estimada considerando que a sobrevivência até cada tempo é independente da sobrevivência até tempos anteriores, e, em consequência, a probabilidade de sobreviver até o tempo t é o produto das probabilidades de sobreviver até cada um dos tempos anteriores (figura 2) (CARVALHO et al., 2011).

Figura 2 - O estimador da distribuição $S(t)$

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{g(t_i) - N(t_i)}{g(t_i)}$$

Estimador da $S(t)$ é o produto das probabilidades de sobrevivência a cada tempo $t_i \leq t$.

$g(t)$ é o número de pessoas na população sob risco a cada tempo t.

$N(t)$ é o número de eventos no tempo t.

Fonte: livro análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde, 2011.

O teste estatístico de log-rank compara a distribuição dos eventos em cada grupo com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os grupos. Se a distribuição observada for equivalente à distribuição esperada, diz-se que a curva de sobrevida dos pacientes pertencentes ao grupo é equivalente à curva de pacientes em geral. A estatística que mede a distância entre os eventos observados e esperados segue uma distribuição χ^2 , com $k - 1$ graus de liberdade, sob a hipótese nula de que não há diferenças entre as curvas de sobrevida (CARVALHO et al., 2011).

O teste de Peto é uma extensão do log-rank e dá maior peso às diferenças (ou semelhanças), no início da curva, esta ponderação é conseguida pela inclusão de um fator multiplicativo igual $S(t_i)$ no estimador log-rank (CARVALHO et al., 2011).

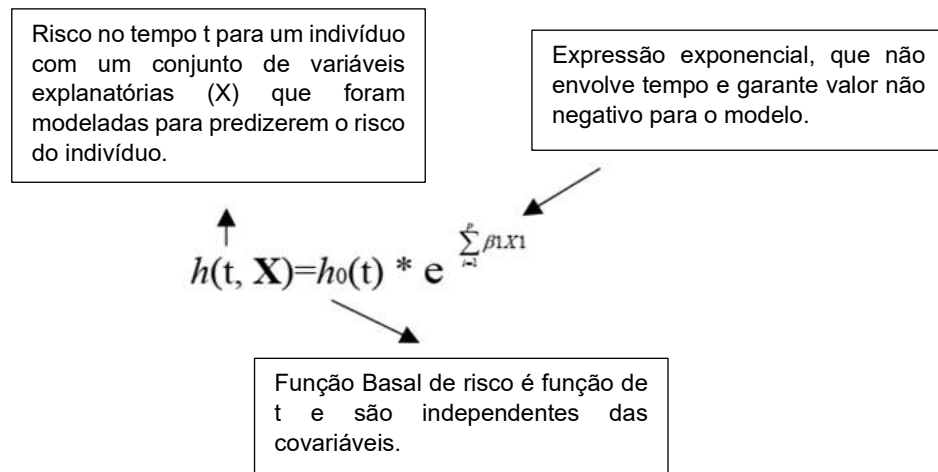
As medidas de posição, tais como os quartis e percentis são muito úteis e podem ser deduzidas diretamente do gráfico de Kaplan-Meier (CARVALHO et al., 2011).

- Modelo multivariado de sobrevida:

O modelo de risco proporcional de Cox expressa a função de risco como produto de duas quantidades. A primeira é a função de risco basal ($h_0(t)$), que é uma função do tempo, mas não envolve as variáveis preditivas de interesse. O efeito das covariáveis é uma expressão exponencial onde o expoente é o somatório de coeficientes multiplicados pelo valor de cada variável preditora incluída no modelo. Na formulação básica do modelo as variáveis não variam com o tempo e por não envolverem o tempo, essas covariáveis são denominadas tempos-independentes (Figura 3) (CARVALHO et al., 2011).

A fórmula do modelo de Cox possui a propriedade de que se todas as variáveis preditoras incluídas no modelo forem iguais a zero, a fórmula reduz-se ao valor da função basal de risco ($h_0(t)$). Por consequência, a $h_0(t)$ é considerada uma função basal e inespecífica, esta última propriedade define o modelo de Cox como um modelo semiparamétrico que possui a vantagem de se abster da preocupação de estar ajustando os dados a um modelo paramétrico, possivelmente inadequado à situação (CARVALHO et al., 2011).

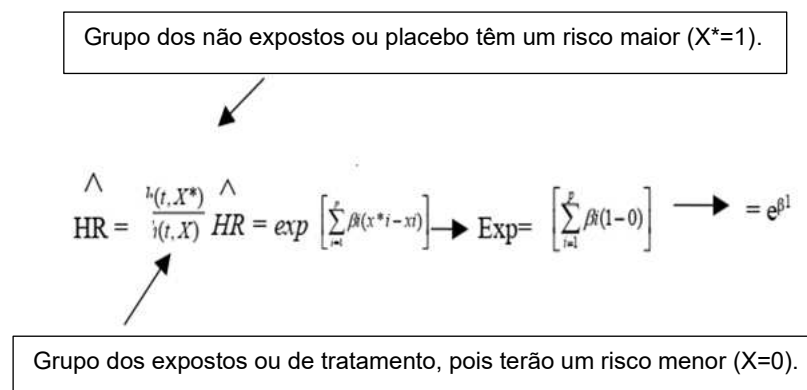
Figura 3 - Modelo de risco proporcional de Cox



Fonte: livro análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde, 2011.

A Razão entre os riscos (HR) é definida pelo risco de um indivíduo dividido pelo risco de um outro indivíduo. Os dois indivíduos sob comparação podem apresentar distintos valores para o grupo de variáveis preditoras inseridas no modelo em estudo. É a medida de efeito que descreve a intensidade da relação entre a variável resposta e a de interesse em uma análise de sobrevivência. A HR é expressa em termos de uma exponencial de um coeficiente de regressão (e^b) em um modelo. Observe a expressão matemática da razão de risco na figura 4 (CARVALHO et al., 2011).

Figura 4 - Exemplo na estimação da razão de riscos



Fonte: livro análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde, 2011.

Devido às relações existentes entre a função de risco e a função de sobrevivência os parâmetros estimados pelo modelo de Cox podem ser usados para verificar os efeitos das covariáveis na probabilidade de sobrevivência (CARVALHO et al., 2011).

O postulado do modelo de Cox requer que a razão de riscos seja constante (θ) ao longo do tempo, ou seja, a razão do risco de um indivíduo é proporcional ao risco de um outro indivíduo em todo tempo. Nota-se no desenvolvimento da fórmula do modelo de Cox que a função de risco basal, que aparece tanto no numerador quanto no denominador, se cancelaria da fórmula, de forma que a expressão final não envolveria o tempo. Por consequência, uma vez dispondo do modelo ajustado e dos valores de X^* e X especificados, o valor da expressão exponencial para uma razão de risco é uma constante, que não depende do tempo (CARVALHO et al., 2011).

O estudo dos resíduos de Schoenfeld permite estimar a proporcionalidade do risco ao longo do tempo dos preditores inseridos em modelos de risco proporcionais de Cox. Estes resíduos são definidos como a diferença entre os valores das covariáveis do indivíduo 'i' e a média ponderada das covariáveis x do grupo sob risco no tempo t_i (CARVALHO et al., 2011).

3 RESULTADOS

3.1 Estatística descritiva dos dados

Dentre 459 prontuários analisados dos pacientes internados no setor de COVID-19 do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), entre fevereiro de 2020 e julho de 2022, apenas 37 pessoas estavam infectadas com HIV e dentro dos critérios de inclusão, sendo estes selecionados para compor a amostra do estudo.

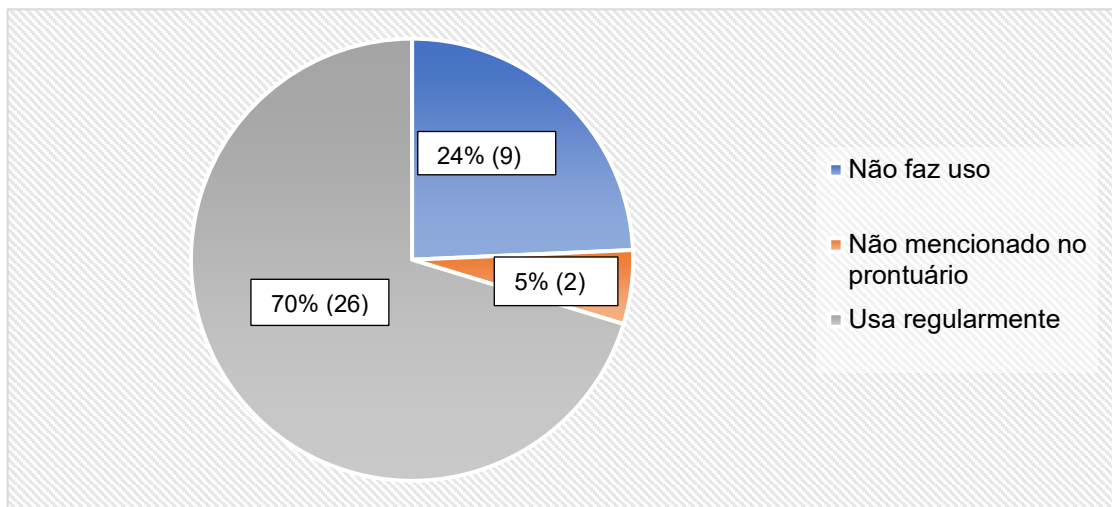
Tabela 1 - Comparação das características sócio-demográficas dos pacientes participantes e excluídos do estudo

Pacientes Elegíveis ao Estudo				
		Excluídos	Eleitos	Total
Sexo	Feminino	49% (225)	2% (12)	52% (237)
	Masculino	43% (197)	6% (25)	48% (222)
		Feminino / Masculino	Feminino / Masculino	Total Feminino / Masculino
Faixa Etária	18 - 29	86% (29) / 56% (5)	14,% (5) / 44% (4)	7% (34) / 2% (9)
	30 – 39	100% (27) / 78% (18)	0% (0) / 22% (5)	6% (27) / 5% (23)
	40 – 49	91% (29) / 81% (25)	9% (3) / 19% (6)	7% (32) / 7% (31)
	50 – 59	95% (38) / 86% (43)	5% (2) / 14% (7)	9% (40) / 11% (50)
	60 – 69	96% (49) / 96% (56)	4% (2) / 4 (2)	11% (51) / 13% (58)
	70 – 79	100% (35) / 100% (40)	0% (0) / 0% (0)	8% (35) / 9% (40)
	80 - 89	100% (12) / 99% (10)	0% (0) / 1% (1)	2% (12) / 2% (11)
	90 - 99	100% (6) / 0% (0)	0% (0) / 0% (0)	1% (6) / 0% (0)

Fonte: autora, 2023.

A amostra de conveniência do estudo representa 8% dos prontuários analisados, sendo 68% (25) do sexo masculino e 32% (12) do sexo feminino. A idade média dos participantes eleitos foi de 31 anos, as faixas etárias predominantes estavam entre 20 - 40 anos correspondendo a 24% do total da amostra, como mostra a tabela 1.

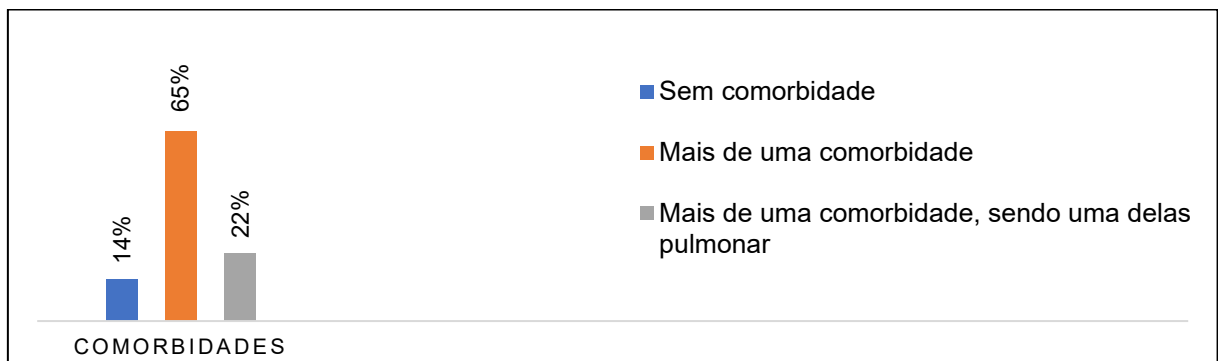
Gráfico 1 - Frequência relativa e absoluta de uso dos medicamentos antirretrovirais da coorte



Fonte: autora, 2023.

Do total estudado, 70% (26) dos pacientes estavam em uso de TARV. A espinha dorsal (backbone) dos esquemas de antirretrovirais (ARV) em uso pelos pacientes foram lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) e dolutegravir (DTG) (gráfico 1).

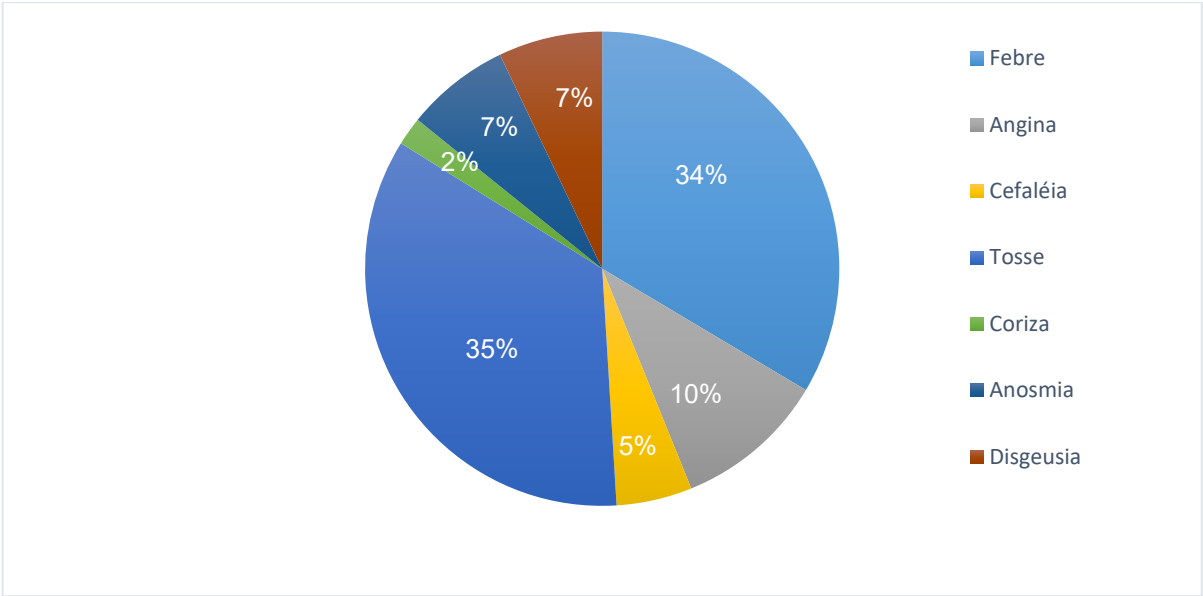
Gráfico 2 - Frequência relativa da existência de comorbidades na coorte pesquisada



Fonte: autora, 2023.

O gráfico 2 apresenta a frequência de comorbidades no grupo de pacientes estudado, em que 14% (5) não possuía comorbidade, 65% (24) com multimorbidade e 21% (8) apresentaram comorbidade sendo uma delas relacionada ao sistema respiratório como asma, bronquiectasia, tuberculose, pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pneumocistose (gráfico 2).

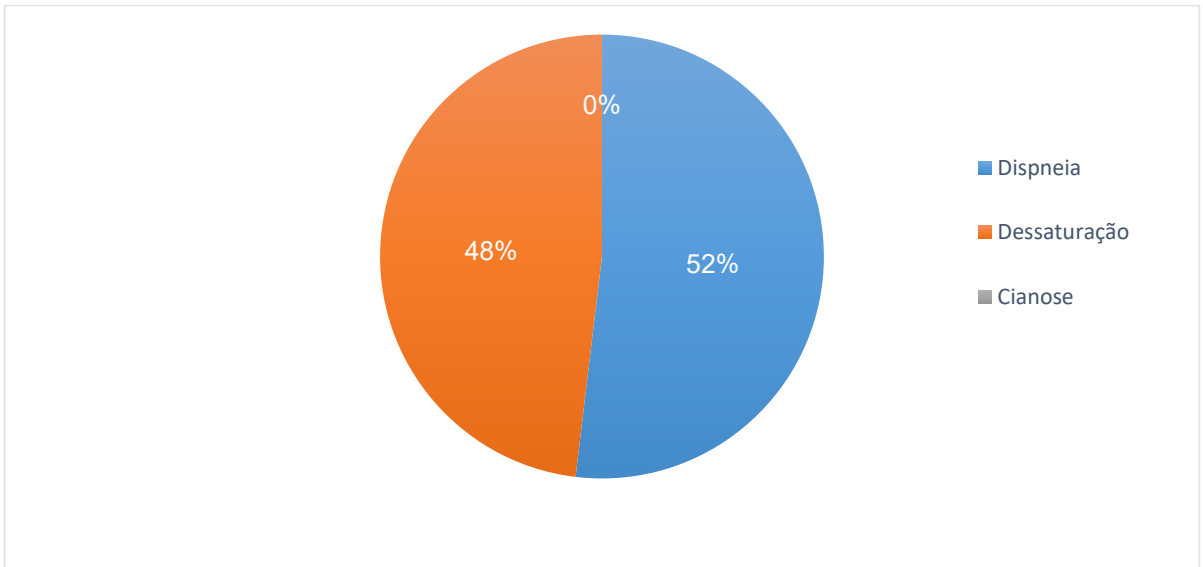
Gráfico 3 - Percentual dos sinais e sintomas de SG



Fonte: autora, 2023.

Do total de pacientes estudados, 57% apresentaram sintomas de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), 24% manifestaram Síndrome Gripal (SG) e 27% estavam assintomáticos (gráfico 3).

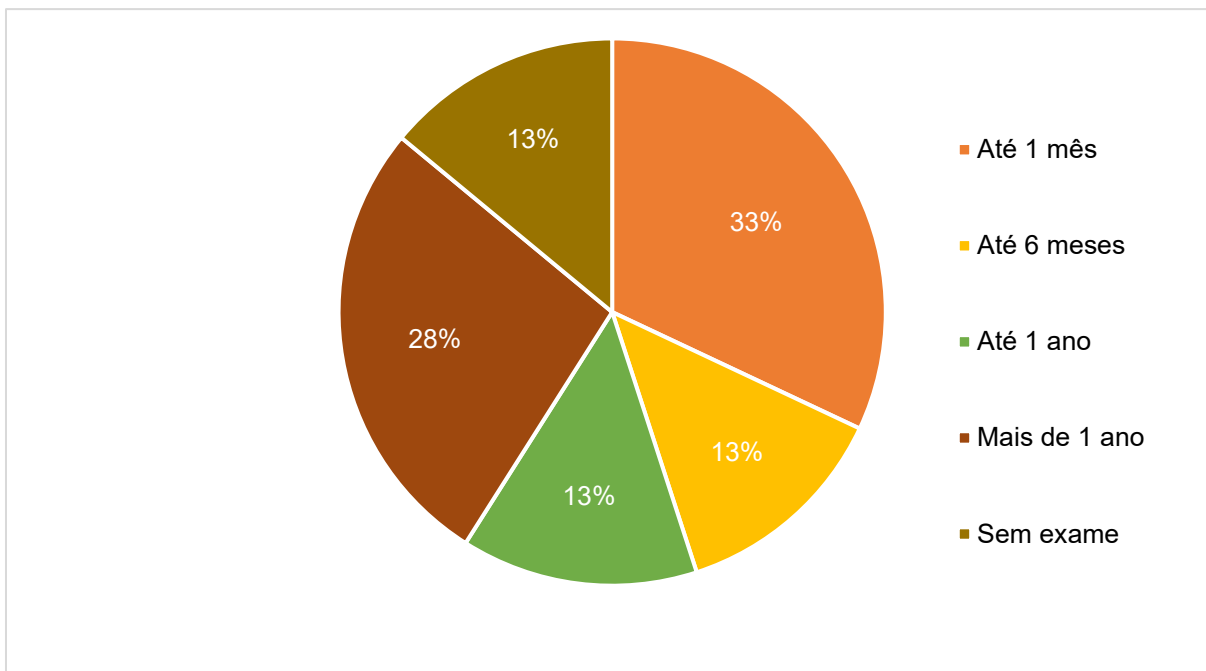
Gráfico 4 - Percentual dos sinais de SRAG



Fonte: autora, 2023.

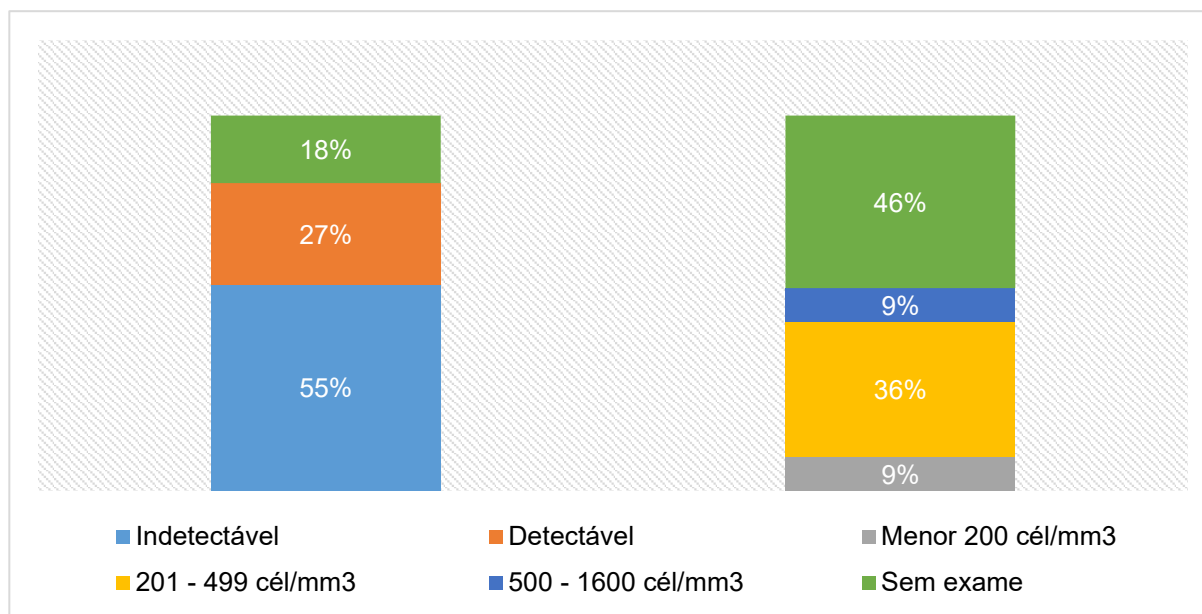
O sintoma predominante na SG foi a tosse com 35%, seguindo a febre com 34%. Com relação aos sintomas de SRAG, 52% apresentaram dispneia e 48% exibiram dessaturação (gráficos 3 e 4).

Gráfico 5 - Tempo entre o último exame de sangue até a internação



Fonte: autora, 2023.

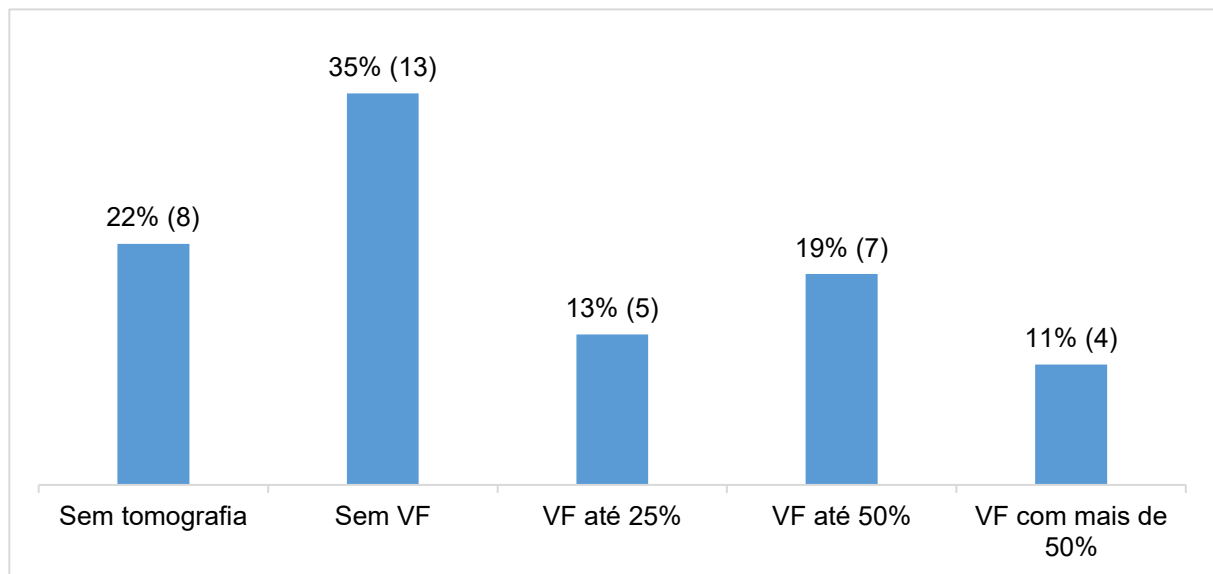
Gráfico 6 - Informações sobre carga viral e contagem de CD4



Fonte: autora, 2023.

No gráfico 5 é demonstrado os dados relacionados ao tempo que tinha entre a coleta de exame de sangue e a internação dos pacientes que evoluíram para óbito e no gráfico 6 o resultado desse exame com relação a carga viral e contagem de células CD4, onde 64% (7) dos pacientes tinham realizado o exame no prazo de um mês, 55% (6) possuíam carga viral indetectável e 9% (1) com a contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm³.

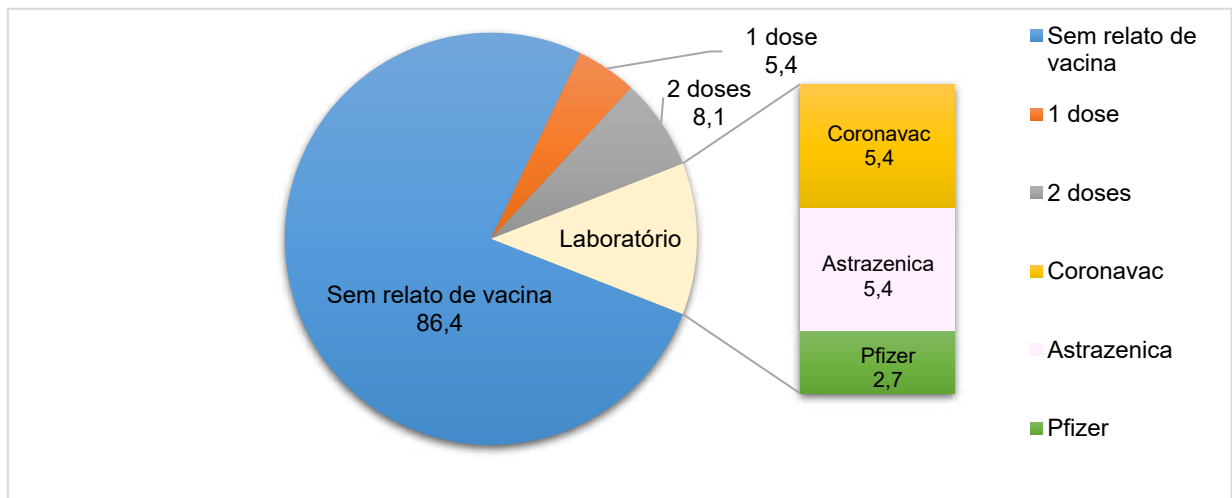
Gráfico 7 - Frequência relativa e absoluta dos resultados da tomografia de Tórax



Fonte: autora, 2023. (VF) vidro fosco.

Dos 37 participantes do estudo, 35% (13) não apresentaram imagem condizente com vidro fosco no exame de tomografia de tórax, 19% (7) possuíam vidro fosco (VF) em até metade dos pulmões e 11% (4) em mais da metade pulmonar (gráfico 7).

Gráfico 8 - Porcentagem dos dados sobre vacinação



Fonte: autora, 2023.

Quanto a vacinação contra o coronavírus, 41% da população pesquisada foi internada antes de existir a vacina, 46% não possuía relato sobre vacinação em seus prontuários e 8% dos participantes receberam duas doses da vacina. No tocante ao fabricante da vacina utilizada pelos pacientes, 5% se vacinaram com Coronavac, a mesma porcentagem para AstraZenica e 3% com Pfizer (gráfico 8).

Na regressão de Cox 68% (25) eram do sexo masculino ($p= 0,03$), 43% (16) apresentaram imagem de vidro fosco na tomografia de tórax ($p= 0,02$), 85% (32) possuíam comorbidade ($p= 0,52$), 49% (18) foram internados com SRAG ($p=0,2$), 52% (19) possuíam carga viral indetectável ($p= 0,02$) e 30% (11) tinham CD4 entre 500 – 1600 células/mm³ ($p= 0,01$).

Tabela 2 - Comparação média do tempo de internação entre os pacientes que se infectaram com COVID-19 portadores de HIV e os sem HIV

Tempo de Internação dos pacientes que sobreviveram		
	Feminino	Masculino
Participantes do estudo	14	26
Excluídos do estudo	18	17
Tempo de Internação dos pacientes que evoluíram para óbito		
	Feminino	Masculino
Participantes do estudo	31	15
Excluídos do estudo	21	16

Fonte: autora, 2023.

A média de dias de internação dos pacientes que receberam alta hospitalar foi de 14 para pessoas do sexo feminino e 26 para os do sexo masculino, porém os pacientes que evoluíram para óbito ficaram internados em média 31 dias para as mulheres e 15 dias para os homens (tabela 2).

Tabela 3 - Valores dos testes de qui-quadrado e wilcoxon das variáveis dependentes com variável independente morte

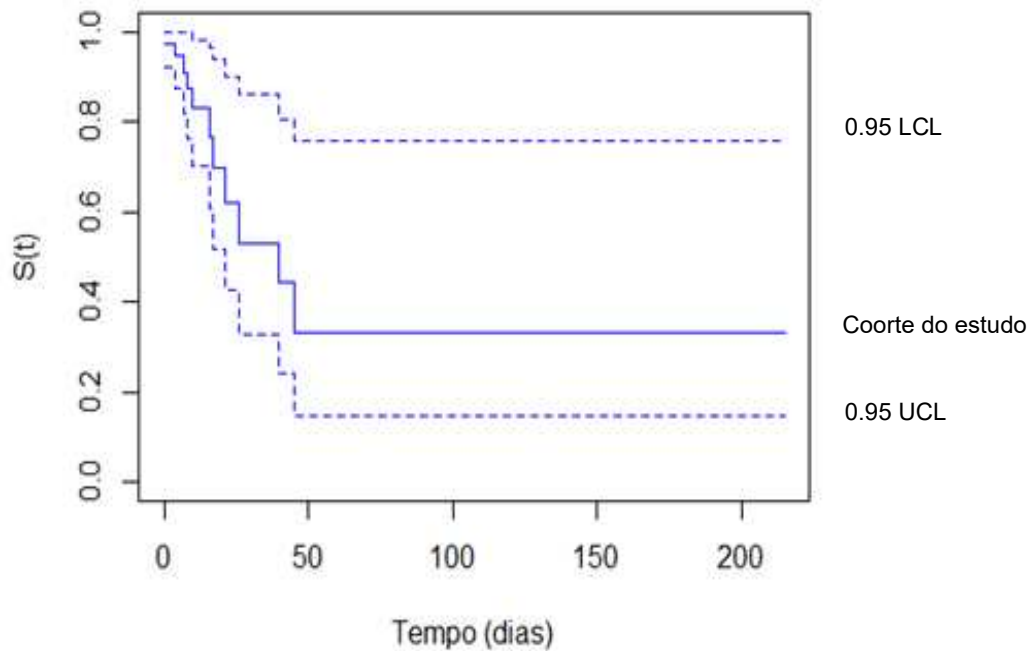
Variável	Qui-quadrado	p	Wilcoxon	p
desaturacat	0,24	0,62	-	-
vacunacat	0	1	-	-
covidcat4	0,0002	0,98	-	-
comorbcat	3,29	1	-	-
sragcat	1,24	1	-	-
tctoraxcat	0,29	0,59	-	-
tarvcat	26	0,89	-	-
comorbcat	3,29	1	-	-
sex	0,003	0,96	-	-
cd4cat	0,37	0,54	-	-
cD4contínua	-	-	240	<0,001
log10cviral	-	-	432	0,02

Fonte: autora, 2023.

Nas variáveis categóricas, onde foi aplicado o teste qui-quadrado não foram encontradas associações estatísticas. No entanto, nas variáveis contínua como contagem de linfócitos CD4 ($p < 0,001$) e carga viral ($p 0,02$) foram encontradas associações estatísticas com o desfecho morte (tabela 3).

3.2 Estatística analítica dos dados

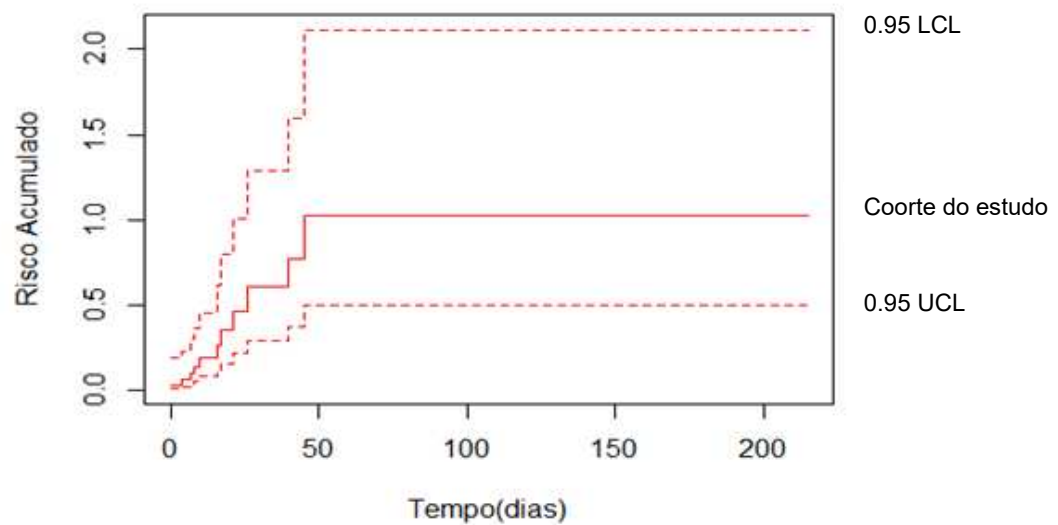
Gráfico 9 - Sobrevivência da COVID-19 em coorte hospitalar de HIV



Fonte: autora, 2023.

No gráfico 9 foi identificado que quanto maior o tempo de internação maior a chance de sobreviver, pois a maior parte dos óbitos ocorreu no início da internação e a partir do quadragésimo quinto dia não houve mais morte.

Gráfico 10 - Risco acumulado de óbito



Fonte: autora, 2023.

Na análise de risco acumulado de óbito (gráfico 10) foi constatado que a medida que o tempo de internação se estende o risco de morrer aumenta, sendo o oposto do gráfico 9.

Tabela 4 - Probabilidade de sobrevivência e o risco acumulado de óbito dos pacientes em regime de internação hospitalar para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2

Ordem	Tempo	Nº eventos	Censurados	S(t)	Inf.	Sup.	$\Lambda(t)$	D.P. $\Lambda(t)$
1	1	1	0	0,97	0,92	1	0,03	0,03
2	2	0	2	0,97	0,92	1	0,03	0,03
3	4	1	2	0,94	0,87	1	0,06	0,04
4	5	0	2	0,94	0,87	1	0,06	0,04
5	6	0	1	0,94	0,87	1	0,06	0,04
6	7	1	2	0,91	0,82	1	0,09	0,05
7	8	1	4	0,87	0,77	1	0,13	0,07
8	10	1	0	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
9	12	0	1	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
10	13	0	1	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
11	15	0	4	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
12	16	1	1	0,77	0,61	0,96	0,26	0,11
13	18	1	0	0,70	0,52	0,94	0,35	0,15
14	20	0	1	0,70	0,52	0,94	0,35	0,15
15	21	1	0	0,62	0,43	0,90	0,46	0,18
16	22	0	1	0,62	0,43	0,90	0,46	0,18
17	26	1	0	0,53	0,33	0,86	0,60	0,23
18	40	1	0	0,44	0,24	0,81	0,77	0,29
19	42	0	1	0,44	0,24	0,81	0,77	0,29
20	45	1	0	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
21	64	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
22	158	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
23	215	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38

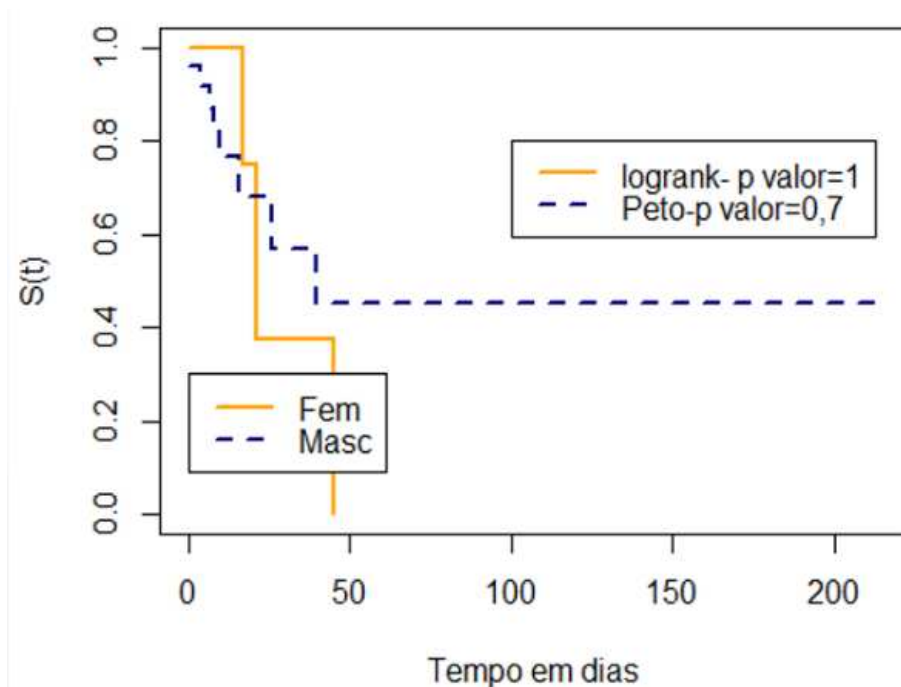
Fonte: autora, 2023. Ordem, registros; Tempo; tempo transcorrido em dias de internação; eventos, números de mortes ocorridas; censurados, pacientes com alta hospitalar; S(t), função de sobrevivência; Inf., Intervalo de confiança de 95% inferior da probabilidade sobrevivência; Sup., Intervalo de confiança de 95% superior da probabilidade sobrevivência; $\Lambda(t)$, função de risco acumulado; D.P. $\Lambda(t)$, desvio padrão da função de risco acumulado.

O tempo mediano de sobrevivência foi de 40 dias e conforme os dados da tabela 4, no início da hospitalização a probabilidade de sobrevivência era de 97%. Após sete dias, foram registradas 3 mortes e 9 pacientes tiveram alta, resultando em uma probabilidade de sobrevivência de 91% e risco acumulado de morrer em 9%. Já na terceira semana, o número de óbitos subiu para 8, com 21 altas hospitalares,

culminando em uma probabilidade de sobrevivência de 62% e um risco acumulado de morte de 46%.

A probabilidade do paciente sobreviver por mais de duas semanas foi de 83% com risco acumulado de morrer em 18% e, ao longo de 40 dias a probabilidade de sobreviver diminuiu para 44%, e o risco acumulado de morte subiu para 77%. Isso indica que, quanto mais tempo o paciente permanecer no hospital, maior será o risco acumulado de óbito e menor a probabilidade de sobreviver devido à progressão da doença (tabela 4).

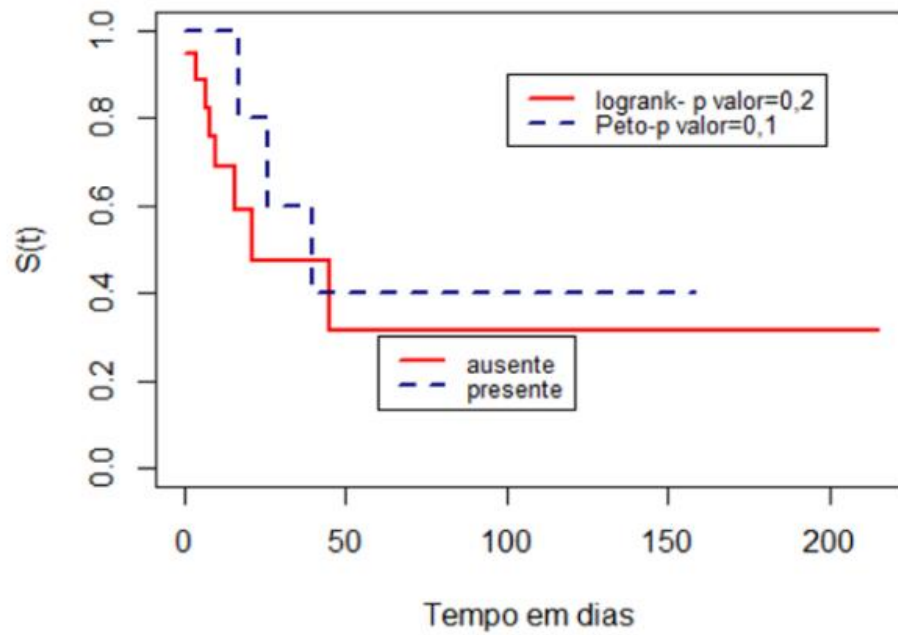
Gráfico 11 - Curvas de sobrevivência segundo sexo



Fonte: autora, 2023.

Entre os 11 pacientes do estudo que faleceram, sendo 8 homens e 3 mulheres, a maior parte do sexo masculino (05) evoluíram para óbito até o décimo dia de internação, já a primeira morte do sexo feminino aconteceu no décimo oitavo dia e a última no quadragésimo quinto dia. Apesar das mulheres sobreviverem por um tempo maior os testes realizados mostraram que não existe diferença estatística entre os sexos para o desfecho morte (gráfico 11).

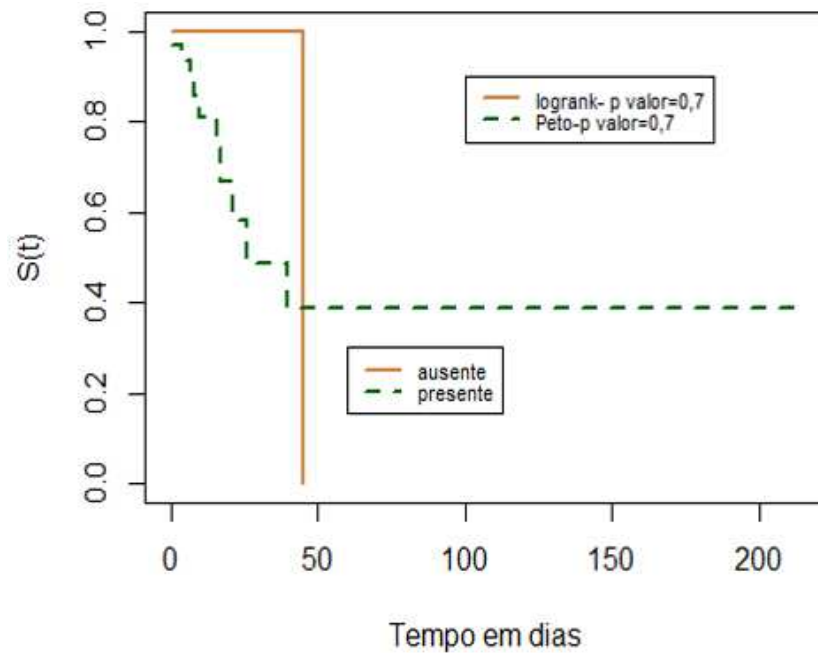
Gráfico 12 - Curvas de sobrevivência segundo ocorrência de febre



Fonte: autora, 2023.

O gráfico 12 evidencia que a febre não interferiu para a ocorrência do desfecho, pois as duas curvas são similares e a febre estando ou não presente os participantes do estudo faleceram até 45 dias de internação.

Gráfico 13 - Curvas de sobrevivência segundo ocorrência de comorbidades



Fonte: autora, 2023.

Ainda que, a única pessoa que evoluiu para óbito sem comorbidade tenha sido a que sobreviveu por mais tempo (45 dias), a variável comorbidade não tem relação causal com o desfecho (gráfico 13).

Na comparação das variáveis independentes como sexo (gráfico 11), febre (gráfico 12) e comorbidades (gráfico 13), não se verificaram diferenças estatísticas entre elas.

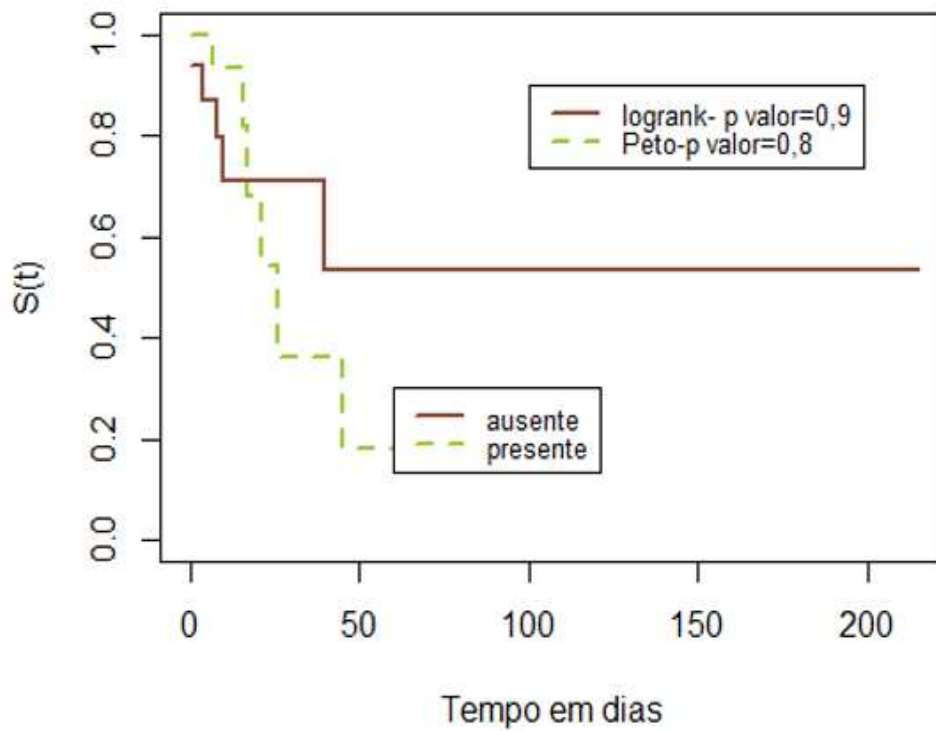
Tabela 5 - Informações sobre os pacientes do estudo que evoluíram para óbito

Óbito	Idade	Sexo	TARV	Comorbidade	Sintomas	Carga Viral	CD4	TC	Δt até desfecho
1	23	F	Não	Não	SRAG	Indetectável	487	Sem alteração	45 d
2	47	M	Não	Sim	SRAG	-	-	VF	7 d
3	87	M	Sim	Sim	SG	Indetectável	463	-	3 d
4	36	M	Sim	Sim	SG	Indetectável	-	Sem alteração	40 d
5	42	M	Sim	Sim	SG	-	-	-	10 d
6	62	M	Sim	Sim	SRAG	Indetectável	-	VF	9 d
7	46	F	Não	Sim	SRAG	125.649	7	Sem alteração	21 d
8	56	M	Sim	Sim	SRAG	Indetectável	279	VF	8 d
9	43	F	Não	Sim	SG	4.644	530	VF	18 d
10	52	M	Sim	Sim	SRAG	Indetectável	-	VF	16 d
11	34	M	Não	Sim	SRAG	60.128	8	VF	26 d

Fonte: autora, 2023. (TARV) Terapia Antirretroviral; (CD4) linfócitos CD4; (TC) tomografia; (Δt) tempo; (-) Paciente sem exame; (VF) vidro fosco; (d) dias.

A tabela 5 apresenta as informações dos 30% (11) de pacientes que evoluíram para óbito conforme as variáveis de interesse para o estudo, onde 37% (4) faleceram na faixa etária dos 40 anos e 45% (5) não fazia uso dos ARVs.

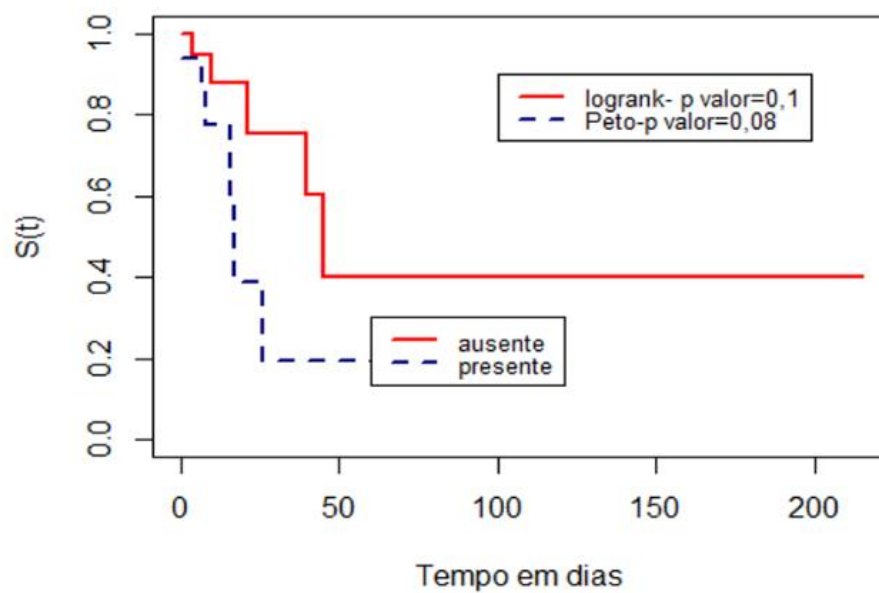
Gráfico 14 - Curvas de sobrevivência segundo ocorrência de SRAG



Fonte: autora, 2023.

Na comparação das curvas de sobrevivência relacionadas à SRAG (gráfico 14) não foi encontrado significância estatística. No entanto, foi possível identificar que a maior parte das pessoas que morreram (7) possuíam SRAG.

Gráfico 15 - Curva de sobrevivência segundo ocorrência de alterações radiológicas



Fonte: autora, 2023.

Para comparação das curvas de sobrevivência segundo ocorrência de alterações radiológicas (gráfico 15), foi utilizado o teste de Peto, resultando o valor de $p = 0,08$, sendo evidenciado a existência de significância estatística.

Tabela 6 – Modelo de Cox para sobrevida em pacientes coinfectados pela covid-19 e pelo HIV que estiveram internados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no período entre março de 2020 e dezembro de 2022

Variáveis	HR	LI	LS	Valor p
Sexo1	0,5	0,003	0,69	0,03
Comorbidade	2,8	0,13	59,6	0,52
SRAG	0,20	0,02	2,40	0,2
Carga viral (log)	0,60	0,37	0,90	0,02
CD4 (var. contínua)	0,99	0,992	0,99	0,01
TC tórax (alterações)	28	1,60	489	0,02
Loglik	-14.924	NA	NA	-
g.l	6	NA	NA	-
n	33	NA	NA	-

Fonte: autora, 2023. Sexo1 (masculino)

Foi verificado que os participantes do sexo feminino tiveram uma proteção de 50% para o risco de morte em comparação com os do sexo masculino, ademais a cada redução logarítmica da carga viral e incremento de 1 célula linfocitária do tipo CD4/ mm^3 houve respectivamente uma proteção significativas de 40% e de 1% para o risco de morte. O risco de morte naqueles em que surgiram imagens pulmonares patológicas aumentou significativamente em 28 vezes, quando comparados com os participantes que não desenvolveram alterações radiológicas pulmonares. Já a presença de comorbidade e da SRAG tiveram respectivamente um risco de morte 3 e 5 vezes maior, quando comparados com aqueles sem comorbidade e SRAG. Diversamente, os pacientes sem SRAG tiveram uma proteção para o risco de morte de 80% (tabela 6).

Tabela 7 - Estudo de resíduos

Variáveis	chisq	df	p
Sexo1	6,37	1	0,01
Comorbidade	1,12	1	0,29
SRAG	4,37	1	0,04
Carga viral (log)	1,04	1	0,31
CD4	0,35	1	0,55
TC tórax	0,20	1	0,65
GLOBAL	16,66	6	0,01

Fonte: autora, 2023.

Ao utilizar o estudo dos resíduos foi possível identificar que na variável Sexo, o risco não é proporcional, pois após 45 dias não existem mulheres no estudo e os homens permanecem até o final. O risco foi proporcional na variável comorbidade, todos os pacientes que entraram com comorbidade continuaram com suas respectivas doenças, portanto, a hipótese nula não pode ser rejeitada (tabela 7).

Os participantes que apresentaram SRAG não tiveram risco proporcional. Após 64 dias não existiam mais pacientes com SRAG, ou eles tiveram alta hospitalar ou morreram. Nas variáveis carga viral (log), CD4 e TC tórax o risco foi proporcional durante todo o tempo de internação (tabela 7).

4 DISCUSSÃO

A Infecção pelo SARS-CoV-2 durante a pandemia 2020/2021 (Era pré-vacinal) teve uma evolução aguda e grave com alta mortalidade dos pacientes no contexto dos PVHIV. A taxa de risco acumulado de morte desses pacientes dobrou do 2º para o 3º dia de internação, e triplicou do 5º para o 8º dia de internação, e em seguida, ela aumentou em 2 vezes o seu valor entre o 11º e o 14º dia de internação. A probabilidade de sobrevivência reduziu nesse período de duas semanas, em aproximadamente 1/3 do seu valor inicial, com tempo mediano de internação (tempo de sobrevivência mediano) de 40 dias (tabela 4).

Em um estudo de coorte de pacientes com COVID-19, com idade mediana de 75 anos e múltiplas comorbidades, realizado no primeiro trimestre de 2020, no Reino Unido, observou-se uma taxa de mortalidade geral de 26,6%. Os fatores de risco associados com a morte dos pacientes foram a idade avançada, comorbidades e severidade da COVID-19 (BAKER et al., 2021). Em outro estudo de coorte com 827 pacientes com COVID-19 estimou-se em um subgrupo de pacientes não vacinados e hospitalizados por COVID-19, uma taxa de mortalidade em 26,5% (AGRAWAL et al., 2022). Já Pasin e colaboradores verificaram uma taxa de mortalidade de 22% em 141 pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, que foram tratados com ventilação mecânica não invasiva, e de 36,2% naqueles 141 pacientes cuja insuficiência respiratória hipoxêmica fora tratada com intubação (PASIN et al., 2022). Essas taxas de mortalidade encontradas nesses 3 estudos estão em conformidade com aquela verificada em nosso estudo. Além disso, constatamos similitudes entre os fatores de risco associados ao risco de morte entre os estudos, tais como severidade da doença, e a presença de comorbidades (tabela 7).

Uma hipótese para as similaridades dos fatores de risco de morte verificadas nas coortes de COVID-19, cujas diferenças sociodemográficas, clínicas e laboratoriais são notórias, seria a senescência ou transtorno do sistema imune relacionada à idade avançada, infecção HIV, e presença de comorbidades. Cada fator de risco ocasionaria um distúrbio nesse sistema que resultaria em um tipo de disfunção, que em última análise levaria a um impedimento da resposta imunológica, e agravamento do quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 (tabela 5).

A amostra do estudo foi composta predominantemente por homens jovens, cujas proporções de sexo e idade estiveram em harmonia com essas prevalências nacionais, que se mantêm constantes desde o ano 2000 até o momento, como também está em conformidade com as prevalências calculadas em outras coortes hospitalares de PVHIV (SAÚDE, 2020) (tabela 1).

Não houve diferença nas probabilidades de sobrevivência entre os gêneros masculino e feminino, quando estudadas isoladamente, contudo verificou-se um risco de morte duas vezes maior no gênero masculino comparado ao feminino, quando o risco de morte estimado para o gênero foi calculado simultaneamente com as demais variáveis de interesse (gráfico 12; tabela 5). Estimativas aproximadas, a desse estudo, foram descritas por EJAZ e colegas (EJAZ et al., 2023), que observaram uma taxa de mortalidade em homens e mulheres de 60% e 40%, respectivamente, com um tempo de internação (recuperação= alta hospitalar) médio de 19 dias.

A carga viral reduzida e o aumento da contagem de células linfocitárias do tipo CD4 foram fatores de redução do risco de morte desses pacientes, pois ao reduzir a carga viral, ou torná-la indetectável, acarretaria uma redução do ritmo de decaimento dos linfócitos do tipo CD4, provocado pela ação citopática do HIV. Paralelamente, a redução da carga viral permite a recuperação da população de células CD4 lisada pelo HIV, mesmo que haja um impedimento substancial de reposição dessa população linfocitária devido à carga viral alta e aos altos níveis de ativação celular (linfócitos Cd4, e CD8), que evoluem com alta taxa de lise celular (tabela 3).

A presença de algumas doenças, por exemplo, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença renal em estágio final, alcoolismo, uso de drogas ilícitas injetáveis, quimioterapia antineoplásicas, desnutrição, idades avançadas e muito jovens acarreta alterações das respostas imunes inatas e adaptativas, incluindo fenótipos de células T e subpopulações de linfócitos, que potencialmente agravam tanto a infecção HIV quanto aumentam a incidência das doenças definidoras da aids como, por exemplo, tuberculose (TB) (KUMARI; MEENA 2014). A prevalência da coinfeção HIV/TB é alta, a incidência de TB é 3 vezes maior na presença da DM2 (RONACHER et al., 2015). A preexistência de comorbidades como DM2 e hipertensão arterial elevam o risco de morte pela COVID-19 (tabela 6).

Os níveis de inflamação e de ativação imunológica estão altos nas PVHIV, mesmo em condições de supressão viral mantida através da terapia antirretroviral, contribuindo para incidência precoce de comorbidades, e dificultando a resposta

imune do hospedeiro. A infecção severa pelo SARS-CoV-2 pode conduzir a síndrome de liberação de citocinas que provoca lesões alveolares, fibrinólise pulmonar, desordens da coagulação, e injúria pulmonar. Essas citocinas quando passam para circulação sistêmica podem ocasionar síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MAGGI et al, 2021).

A presença da SRAG e de comorbidades foram fatores de risco de morte pela infecção do SARS-CoV-2, em nosso estudo, pois todos os pacientes falecidos apresentavam, além da aids, pelo menos uma comorbidade, a exceção de um único paciente apenas portador do HIV, e a SRAG foi a manifestação de apresentação da COVID-19 em mais da metade dos casos estudados, e entre aqueles com a síndrome respiratória ocorreu o óbito em mais de 60% dos casos (tabela 5).

A presença das alterações tomográficas do pulmão, reflexo do comprometimento pulmonar causado pela infecção pelo SARS-CoV-2, esteve fortemente associada ao risco de morte pela COVID-19, nessa pesquisa, pois se verificou na grande maioria dos pacientes que evoluíram a óbito, alterações das imagens tomográficas pulmonares. No entanto, não se observou na literatura médica tais alterações radiológicas relacionadas com o risco de morte (tabela 6).

O estudo da interação entre as coinfeções HIV/SARS-CoV-2 expôs em seus resultados um rápido e adicional aumento do processo de ativação e destruição de células linfocitárias T provocado por esse último vírus, que fora causado inicialmente pelo HIV. Verificaram-se aumentos séricos das interleucina-10, e *transforming growth factor* beta 2 (TGF- beta 2); reduções da razão de CD4+/CD8+ e de células Th1/Th2, características da progressão do HIV, e, em seguida, estabeleceram relação entre ativação imunológica, níveis inflamatórios altos, e esgotamento das células linfocitárias T e o agravamento simultâneo do desconforto respiratório relacionado à infecção SARS-CoV-2 (SHAROV, 2021). A coinfeção HIV sem tratamento antirretroviral e SARS-CoV-2 tem prognóstico reservado, quando comparado com a Infecção HIV em tratamento com antirretrovirais, e a ação desses dois vírus na imunidade parece ter efeito sinérgico. No entanto, a ativação imunológica e os níveis inflamatórios estão altos, mesmo com supressão contínua da carga viral, potencialmente contribuindo para diversas comorbidades, dificultando a resposta imune (MAGGI et al, 2021).

A terapia antirretroviral é indubitavelmente o fator de maior redução do risco de morte causado pelo HIV (SIGNORINI et al., 2005). No entanto, nesse estudo, os

antirretrovirais não acrescentaram proteção para o risco de morte para COVID-19, pois a carga viral (detectável ou não detectável) esteve mais intensamente associada ao risco de morte pela infecção SARS-CoV-2 do que a terapia antirretroviral (gráfico 1).

Na análise de risco acumulado de óbito (gráfico 10) foi constatado que a medida que o tempo de internação se estende o risco de morrer aumenta, sendo o oposto do gráfico 9. Provavelmente esse fato está vinculado às infecções hospitalares, procedimentos como traqueostomia e reintubação, os quais tornam as internações prolongadas que são mais frequentes nos pacientes considerados graves na sua admissão hospitalar.

Ainda que, a única pessoa que evoluiu para óbito sem comorbidade tenha sido a que sobreviveu por mais tempo (45 dias), a variável comorbidade não tem relação causal com o desfecho (gráfico 13). Provavelmente essa falta de relevância se deve ao fato de que a comorbidade apesar de ser controlável não tem cura e as pessoas que a possuem irão permanecer todo o tempo com ela.

5 CONCLUSÃO

Apesar do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle ser referência nacional para o tratamento da aids e ter em torno de duas mil PVHIV em tratamento, impressiona o número proporcionalmente reduzido de casos graves da coinfeção HIV/SARS-CoV-2, ainda que possua um risco acumulado de óbito alto. É conjecturado que essas PVHIV em adesão plena a TARV tenham restaurado seus sistemas imunes, ficando dessa forma protegidos das infecções oportunistas e comunitárias, conferindo a eles uma recuperação clínica satisfatória.

No estudo, 68% dos participantes eram do sexo masculino, 70% faziam uso da TARV e a idade média foi de 31 anos.

Da coorte de 37 pacientes, 86% possuíam alguma comorbidade, 57% apresentou SRAG e 24% SG, 43% apresentou a imagem de vidro fosco na tomografia de tórax com significância estatística.

A maior parte dos participantes, 55%, apresentou carga viral indetectável e apenas 9% como CD4 abaixo de 200 células/mm³.

A vacinação não se mostrou um dado relevante no estudo, pois o estudo começou em fevereiro de 2020 e a vacinação começou em janeiro de 2022.

No estudo, 11 pessoas faleceram, sendo 8 homens e 3 mulheres. Foi evidenciado que quanto maior o tempo de internação maior o risco de morrer, com o tempo mediano de sobrevivência de 40 dias.

O aumento de linfócitos CD4, baixa carga viral, possuir comorbidade e apresentar SRAG contribuíram para o desfecho morte.

A hipótese de que as PVHIV estariam protegidas de evoluírem para a forma grave da COVID-19 devido ao uso da TARV não se mostrou consistente devido 55% dos participantes do estudo que evoluíram para óbito estarem fazendo uso da TARV.

Já a hipótese de que as PVHIV não evoluíam para a forma grave devido ter seu sistema imunológico comprometido foi provada, pois das 459 pessoas que foram internadas no HUGG, apenas 37 estavam infectadas com o vírus HIV.

6 REFERÊNCIAS

ADIL, M. T. et al. **SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788312/>. Acesso em: 10/07/2021.

AGRAWAL, S. et al. **Clinico-epidemiological profile of COVID-19 patients admitted during thirdwave of pandemic in a tertiary care hospital in New Delhi, India**. 2023. Disponível em: <https://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/2324/1642>.

AMBROSIONI, J. et al. **Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915101/>. Acesso em: 11/08/2021.

ATTA, M. G.; SEIGNEUX, S. D.; LUCAS, G. M. **Clinical Pharmacology in HIV Therapy**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844056/>. Acesso em: 10/07/2021.

BAKER, K. F. et al. **COVID-19 Management in a UK NHS Foundation Trust with a High Consequence Infectious Diseases Centre: A Retrospective Analysis**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557238/>.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell principles and practice of infectious diseases**. 9. ed. [S.l.]: Elsevier, 2019.

BESEDOVSKY, L.; LANGE, T.; HAACK, M. **The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920354/>. Acesso em: 07/07/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids**. 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>. Acesso em: 10/05/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico HIV/Aids**. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2020/hivaids/boletim_hiv_aids_2020_com_marcas.pdf. Acesso em: 26/12/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf. Acesso em: 08/08/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil**. 2019. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 20/07/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view. Acesso em: 15/04/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros**. 2023. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>.

BROWN, A. E. et al. **HIV in Europe and Central Asia: progress in 2018 towards meeting the UNAIDS 90-90-90 targets**. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621820/>. Acesso em: 12/10/2020.

CARVALHO, M. S. et al. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. Fio Cruz, 2011.

COSTA, I. C. P. et al. **Produção científica em periódicos online sobre o novo coronavírus (covid-19): pesquisa bibliométrica**. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/hJLtfNKkGCRLgVhLDddxwKJ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 13/10/2020.

D'SOUZA, G.; GOLUB, E. T.; GANGE, S. J. **The Changing Science of HIV Epidemiology in the United States**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595945/>. Acesso em: 10/10/2020.

EJAZ, R. et al. **Gender-based incidence, recovery period, and mortality rate of COVID-19 among the population of district Attock, Pakistan**. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/tqds3W5tvKsrxJKNfxCrNjR/?lang=en#>. Acesso em: 04/01/2023.

EJAZI, S. A.; GHOSH, S.; ALI, N. **Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32864735/>. Acesso em: 30/05/2021.

ESTATÍSTICA-IBGE, F. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **População do Brasil**. 2021. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php. Acesso em: 20/07/2021.

FEDERAL, SENADO. **AIDS chegou ao Brasil há 40 anos e trouxe terror, preconceito e desinformação**. 2023. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/especiais/arquivo-s/aids-chegou-ao-brasil-ha-40-anos-e-trouxe-terror-preconceito-e-desinformacao>.

FEINSTEIN, M. J. et al. **Ventricular Ectopy and Arrhythmia by HIV Serostatus, Viremia, and CD4 Cell Count**. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7970630/>. Acesso em: 11/10/2020.

FERREIRA, L. B.; RAMOS, D. F. **Remdesivir e lopinavir/ritonavir frente ao novo coronavírus: breve revisão**. 2020. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/11572>. Acesso em: 13/10/2020.

MFODJO, J. N. S. et al. **Follow-Up survey of the impact of COVID-19 on people living with HIV during the second semester of the pandemic**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8123847/>. Acesso em: 01/06/2021.

GEBARA, N. Y.; KAMARI, V. E.; RIZK, N. **HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700663/>. Acesso em: 10/07/2021.

GIR, R. C. R. R. K. R. L. A. F. R. E. **Comorbidades e coinfeções em pessoas vivendo com HIV/Aids**. 2014. Disponível em: <http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/3285>. Acesso em: 11/10/2020.

HALL, J. E.; GUYTON, P. A. C. **Tratado de fisiopatologia médica**. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2016.

HILL, A. L. et al. **Insight into treatment of HIV infection from viral dynamics models**. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30129208/>. Acesso em: 12/10/2020.

HU, B. et al. **Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>. Acesso em: 15/04/2021.

ISER, B. P. M. et al. **Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados**. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/9ZYsW44v7MXqvKzPQm66hhD/?lang=pt>. Acesso em: 11/10/2020.

KANG, Y.; XU, S. **Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378801/>. Acesso em: 10/07/2021.

KANWUGU, O. N.; ADADI, P. **HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692406/>. Acesso em: 05/12/2022.

KUMARI, P.; MEENA, L. S. **Fatores que afetam a suscetibilidade ao Mycobacterium tuberculosis: uma visão detalhada do mecanismo de defesa imunológica**. 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12010-014-1217-3>.

LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E. **HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática**. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/3pdCzXhswRB6gbdYG6K9Ryh/?lang=pt>. Acesso em: 13/10/2020.

LESKO, A. M. B. C. R. **HIV and COVID-19: Intersecting Epidemics With Many Unknowns**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696057/>. Acesso em: 15/04/2021.

MAGGI, P. et al. **Dangerous liaisons? The role of inflammation and comorbidities in HIV and SARS-CoV-2 infection**. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2021.1886080?scroll=top&needAccess=true&role=tab>.

MANGA, P. et al. **HIV and Nonischemic Heart Disease**. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057254/>. Acesso em: 12/10/2020.

MANIVANNAN, M. et al. **A mini-review on the effects of COVID-19 on younger individuals**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210552/>. Acesso em: 25/05/2021.

METRICS, T. I. for H.; EVALUATION-IHME. **COVID-19 projections**. 2021. Disponível em: <https://covid19.healthdata.org/global?view=cumulative-deaths&tab=trend>. Acesso em: 20/07/2021.

MIRZAEI, H. et al. **COVID-19 among people living with HIV: A Systematic Review**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734438/>. Acesso em: 01/06/2021.

MURALIDAR, S. et al. **The emergence of COVID-19 as a global pandemic: understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971147/>. Acesso em: 15/01/2021.

NOVELLI, G. et al. **COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357238/>. Acesso em: 10/06/2022.

OLIVEIRA, L. da S. et al. **Adherence to antiretroviral therapy and correlation with adverse effects and coinfections in people living with HIV/AIDS in the municipality of Goiás state**. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/9cPpLg4SrjDQVFp7rm6Rhg/abstract/?lang=en>. Acesso em: 22/03/2022.

PARASKEVIS, D. et al. **The application of HIV molecular epidemiology to public health**. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312102/>. Acesso em: 12/10/2020.

PASIN, L. et al. **Outcomes of COVID-19 Patients with Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure: Non-Invasive Ventilation vs. Straight Intubation—A Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study**. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/20/6063>.

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. **Antiretroviral therapy: current drugs**. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151562/>. Acesso em: 25/03/2022.

PORTH, C. M.; MATFIN glenn. **Fisiopatologia**. 8. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2011.

RAVANHOLI, G. M. et al. **Pessoas vivendo com HIV/Aids no cárcere: regularidade no uso da terapia antirretroviral**. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002019000500009&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 13/12/2020.

REQUEJO, H. I. Z. **Worldwide molecular epidemiology of HIV**. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000200023&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14/05/2021.

RIBAS, J. L. C. et al. **HIV: pathologies associated with the use of therapy with antiretrovirals**. 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/brjd/article/view/18962>. Acesso em: 26/07/2021.

ROJAS-CELIS, V. et al. **New challenges of HIV-1 infection: how HIV-1 attacks and resides in the Central Nervous System**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614895/>. Acesso em: 10/10/2020.

RONACHER, K. et al. **Acquired immunodeficiencies and tuberculosis: focus on HIV/AIDS and diabetes mellitus**. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12257>.

ROSSII, S. M. G. de et al. **Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da aids no Brasil**. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2012:v32n2/117-123/>. Acesso em: 18/10/2020.

SAGNELLI, C. et al. **Molecular epidemiology of HIV-1 infection in immigrant population in northern Italy**. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019499/>. Acesso em: 14/11/2020.

SAMUDRALA, P. K. et al. **Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682788/>. Acesso em: 22/05/2021.

SHAROV, K. S. **HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115677/>. Acesso em: 16/09/2021.

SIGNORINI, D. J. H. P. et al. **Differences in body fat distribution assessed by ultrasonography in patients receiving antiretroviral drugs**. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/VQkkJpYF9gvBzF3j5YCHqWw/?lang=en>. Acesso em: 01/06/2021.

SIGNORINI, D. J. H. P., et al. **Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic**. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/XbdzPDtvBN6RMTDbTfrptzp/?lang=en#>

SILVA FILHO, P. S. da P. et al. **Relação entre a infecção pela COVID-19 em pacientes com HIV**. 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/343864725_Relacao_entre_a_infeccao_pela_COVID-19_em_pacientes_com_HIV. Acesso em: 12/10/2020.

SOUSA, A. I. A. de; PINTO JÚNIOR, V. L. **Carga viral comunitária do HIV no Brasil, 2007 - 2011: potencial impacto da terapia antirretroviral (HAART) na redução de novas infecções**. 2016. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rbepid/2016:v19n3/582-593/>. Acesso em: 12/10/2020.

SOUZA, P. N. et al. **Cuidados paliativos no paciente com HIV/AIDS internado na unidade de terapia intensiva**. 2016. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2016000300301&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 13/10/2020.

STASI, C. et al. **Treatment for COVID-19: An overview**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053381/>. Acesso em: 01/06/2021.

SWAMINATHAN, N. et al. **COVID-19 in HIV-infected patients: A case series and literature review**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200823/>. Acesso em: 01/06/2021.

UNAIDS. **Seizing the moment: tackling entrenched inequalities to end epidemics**. 2020. Disponível em: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2020/07/2020_global-aidsreport_executive-summary_en.pdf_0.png. Acesso em: 13/05/2021.

UNAIDS. **Global Report 2018**. Disponível em: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2022/07/2022_07_27_Factsheet_PT.pdf. Acesso em: 02/02/2023.

UNAIDS. **Global Report 2022**. Disponível em: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2022/07/2022_07_27_Factsheet_PT.pdf. Acesso em: 02/02/2023.

UNIDAS-ONU, O. das N. **Perspectiva global reportagens humanas**. 2019. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2019/06/1676601>. Acesso em: 20/07/2021.

VERGARA, M. P. P.; ÁNGEL, J. C. A.; BUITRAGO, E. M. **COVID-19 and HIV**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012892/>. Acesso em: 12/10/2020.

WANG t M. et al. **SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324574/>. Acesso em: 16/05/2021.

XAVIER, A. R. et al. **COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus**. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/PrqSm9T8CVkPdk4m5Gg4wKb/?lang=pt>. Acesso em: 10/10/2020.

YOUNAS, M. et al. **Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy**. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452565/>. Acesso em: 05/02/2022.

7 PRODUTO

Sobrevivência dos pacientes coinfectados com HIV e SARS-CoV-2 no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Palavras-chave: HIV; síndrome da imunodeficiência adquirida; COVID-19; SARS-CoV-2; coronavírus.

Introdução

O coronavírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19, que é uma infecção respiratória aguda potencialmente grave, altamente transmissível e distribuída globalmente. O SARS-CoV-2 foi identificado em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019. No Brasil, o primeiro caso do novo coronavírus foi diagnosticado em 26 de fevereiro de 2020 e desse dia até 19 de maio de 2023, ocorreram 37.553.337 casos com 702.421 óbitos no Brasil (1).

A síndrome da imunodeficiência celular adquirida (aids) ocorre em um amplo espectro de gravidade, porém é passível de reconstituição imunológica se o tratamento antirretroviral combinado (TARc) estiver disponível para tratamento. Se a infecção por SARS-CoV-2 ocorresse num contexto de recuperação imunitária incompleta, isso levaria ao aparecimento da forma mais grave de COVID-19, por exemplo, síndrome respiratória aguda grave (SRAG), ou não teriam uma evolução grave, pois não ocorreria liberação significativa e rápida de citocinas, pois a resposta imune não poderia ser intensificada (2, 3). Além disso, há preocupação com os efeitos gerados pela coinfecção entre pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e COVID-19, em idosos acima de 60 anos, com comorbidades como diabetes e doenças cardíacas, que poderão desenvolver a forma grave de COVID-19 (4, 5). O uso de lopinavir potencializado com ritonavir na COVID-19 não foi benéfico em ensaios clínicos (6).

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 alterou drasticamente o cotidiano da população mundial. Foram adotadas medidas epidemiológicas para conter a infecção, como bloqueios territoriais, uso obrigatório de máscara, distanciamento social e confinamentos domiciliares. Portanto, o atendimento às PVHIV piorou porque foram direcionados esforços para combater o SARS-CoV-2 e o tratamento dessas

peças foi prejudicado pela descontinuação ou redução dos serviços destinados ao atendimento às PVHIV, o que poderia ser um fator significativo para o abandono do tratamento causando danos para a saúde (6).

Este estudo tem como objetivo estimar a sobrevivência de pacientes com COVID-19 e identificar os fatores de risco para óbito desses pacientes no contexto da infecção pelo HIV, recebeu aprovação do comitê de ética em pesquisa do hospital e não contou com apoio financeiro.

População e Métodos

Os dados são provenientes dos prontuários de uma coorte de pacientes com SARS-CoV2, que necessitaram de atendimento no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, rede EBSEH, no Rio de Janeiro, com 18 anos ou mais, para tratamento da COVID-19, entre 19 de fevereiro de 2020 a julho de 2022. Foram incluídos 459 pacientes internados no hospital com diagnóstico de COVID-19, definido de acordo com os critérios do Ministério da Saúde do Brasil (7), e excluídos 422 destes pacientes não infectados pelo HIV. A amostra final do estudo foi composta por 37 pacientes coinfectados por SARS-CoV-2 e HIV.

O tempo de sobrevivência é definido como o tempo entre a admissão do paciente no hospital e sua morte ou exclusão causada pelo final do período do estudo. Morte não relacionada ao COVID-19, alta hospitalar ou perda de acompanhamento do paciente devido transferência foram censuradas.

Curvas de sobrevivência e estatísticas resumidas, mediana (P50) e tempo de sobrevivência do quartil superior (P75) e inferior (P25) foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier (KM). Os testes Peto e log-rank foram calculados para comparar as curvas de sobrevivência estimadas. O primeiro teste é mais sensível às diferenças na primeira seção das curvas de sobrevivência, enquanto o último é mais sensível às diferenças na seção final (8).

Resultados

Tabela 1 - Probabilidade de sobrevivência e o risco acumulado de óbito dos pacientes em regime de internação hospitalar para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2

Ordem	Tempo	Nº eventos	Censurados	S(t)	Inf.	Sup.	$\Lambda(t)$	D.P. $\Lambda(t)$
1	1	1	0	0,97	0,92	1	0,03	0,03
2	2	0	2	0,97	0,92	1	0,03	0,03
3	4	1	2	0,94	0,87	1	0,06	0,04
4	5	0	2	0,94	0,87	1	0,06	0,04
5	6	0	1	0,94	0,87	1	0,06	0,04
6	7	1	2	0,91	0,82	1	0,09	0,05
7	8	1	4	0,87	0,77	1	0,13	0,07
8	10	1	0	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
9	12	0	1	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
10	13	0	1	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
11	15	0	4	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
12	16	1	1	0,77	0,61	0,96	0,26	0,11
13	18	1	0	0,70	0,52	0,94	0,35	0,15
14	20	0	1	0,70	0,52	0,94	0,35	0,15
15	21	1	0	0,62	0,43	0,90	0,46	0,18
16	22	0	1	0,62	0,43	0,90	0,46	0,18
17	26	1	0	0,53	0,33	0,86	0,60	0,23
18	40	1	0	0,44	0,24	0,81	0,77	0,29
19	42	0	1	0,44	0,24	0,81	0,77	0,29
20	45	1	0	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
21	64	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
22	158	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
23	215	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38

Fonte: autora, 2023. Ordem, registros; Tempo; tempo transcorrido em dias de internação; eventos, números de mortes ocorridas; censurados, pacientes com alta hospitalar; S(t), função de sobrevivência; Inf., Intervalo de confiança de 95% inferior da probabilidade sobrevivência; Sup., Intervalo de confiança de 95% superior da probabilidade sobrevivência; $\Lambda(t)$, função de risco acumulado; D.P. $\Lambda(t)$, desvio padrão da função de risco acumulado.

A probabilidade de sobrevivência diminuiu de 97% para 83% entre o 1º e o 10º dia de internação, enquanto a taxa de risco acumulado de morte aumentou de 3% para 18% nesse mesmo período. O tempo médio de sobrevivência estimado para a coorte foi de 40 dias (Tabela 1). Expressivos 30% dos pacientes morreram por SARS-

CoV-2 e nenhum deles morreu por causas relacionadas à imunodeficiência. Entre os pacientes censurados, todos estavam vivos e foram censurados devido à alta hospitalar.

Tabela 2- Distribuição de frequência e análise de sobrevida de Kaplan Meier dos casos de COVID-19 em pessoas vivendo com HIV que foram hospitalizadas para tratamento entre os anos de 2020 a 2022.

Variáveis	Categorias	Distribuição		Kaplan Meier (dias)		Logrank	Peto
		N	%	Mediana	CI 95%	p-value	p-value
Gênero	Mulher	12	32	21	(18 - *)	1	0.7
	Homem	25	68	40	(16 - *)		
Idade ≥ 50 anos	Não	23	62	40	(21 - *)	0.6	0.4
	Sim	14	38	*	(16 - *)		
Febre	Não	18	49	21	(16 - *)	0.2	0.1
	Sim	19	51	40	(26 - *)		
Comorbidades	Não	5	14	45	(* - *)	0.7	0.5
	Sim	32	86	26	(18 - *)		
SRAG	Não	16	43	*	(40 - *)	0.9	0.8
	Sim	21	57	26	(18 - *)		
Sat. O ² <95%	Não	23	62	40	16	0.3	0.1
	Sim	14	38	42	26		
CD4 <100	Não	19	51	26	(16 - *)	0.7	0.7
	Sim	18	49	45	(18 - *)		
TC de tórax	Não	21	57	45	(40 - *)	0.1	0.08
	Sim	16	43	18	(16 - *)		
TARc	Não	9	24	21	(18 - *)	0.3	0.5
	Sim	28	76		(16 - *)		
Vacina COVID-19	Não	15	75	45	40	0.7	0.6
	Sim	5	25	*	*		
Resultado	Morte por COVID-19	11					
	Morte não-COVID-19	0					
	Fim do estudo	26					
	Perda de acompanhamento	0					

Fonte: autora, 2023. N, frequência absoluta; %, frequência relativa.

A análise de sobrevida de Kaplan-Meier é apresentada na Tabela 2. A média e a mediana da idade na inclusão na coorte foram iguais, 43 anos. A maioria dos pacientes estava na faixa de 43 a 57 anos (32%). Nenhuma das variáveis de interesse esteve estatisticamente associada ao risco de morte.

Tabela 3 - Razões de Risco de Morte (HR) e Intervalos de Confiança de 95% do Modelo de Cox por conjunto de covariáveis sociodemográficas, clínico-profiláticas, laboratoriais e terapêuticas.

Variáveis	HR	95%CI	P valor
Sexo1	0.5	0.003 - 0.69	0.03
Comorbidades	2.8	0.13 - 59.6	0.52
SRAG	0.20	0.02 - 2.40	0.2
Carga viral (log)	0.60	0.37 - 0.90	0.02
CD4 (continua)	0.99	0.992 - 0.999	0.01
CT tórax (alterações)	28	1.60 - 489	0.02
Loglik	-14.924	NA	-
g.l	6	NA	-
n	33	NA	-

Fonte: autora, 2023.

A Tabela 3 apresenta as razões de risco de morte (HR) estimadas pelo modelo. O sexo feminino e a ausência de sinais e sintomas de SRAG foram fatores de proteção que reduziram o risco de morte em 50% e 80%, respectivamente. Houve também redução do risco de morte de 10% e 40%, sucessivamente, pois houve aumento de 10 linfócitos CD4+ e redução de cada log na contagem da carga viral. O risco de óbito nesses pacientes aumentou 180% e 28 vezes, sucessivamente, com a presença de comorbidades e alterações pulmonares observadas na tomografia computadorizada (TC) de tórax. As associações entre SRAG, comorbidades e risco de morte não foram estatisticamente significativas e não foram constantes ao longo do tempo, conforme detectado pela análise dos resíduos de Schoenfeld. Portanto, as estimativas obtidas para essas variáveis devem ser cuidadosamente consideradas e a precisão é superestimada.

Discussão

A infecção por SARS-CoV-2 durante a pandemia de 2020/2021 (era pré-vacinação) teve uma evolução aguda e grave com elevada mortalidade de pacientes no contexto de PVHIV. A taxa de risco cumulativo de mortalidade destes doentes duplicou do 2º para o 3º dia de internamento e triplicou do 5º para o 8º dia de internação, tendo depois aumentado duas vezes o seu valor entre o 11º e o 14º dia de internação. A probabilidade de sobrevivência diminuiu cerca de um terço durante este período de duas semanas, com um tempo médio de hospitalização (tempo médio de sobrevivência) de 40 dias.

Num estudo de coorte de pacientes com COVID-19, com idade mediana de 75 anos e múltiplas comorbidades, realizado no primeiro trimestre de 2020 no Reino Unido, observou-se uma taxa de mortalidade global de 26,6%. Os fatores de risco para morte de pacientes foram idade avançada, comorbidades e gravidade da COVID-19 (9). Em outro estudo de coorte com 827 pacientes com COVID-19, foi estimada uma taxa de mortalidade de 26,5% em um subgrupo de pacientes não vacinados e hospitalizados por COVID-19 (10). Pasin e colaboradores encontraram uma taxa de mortalidade de 22% em 141 pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, que foram tratados com ventilação mecânica não invasiva, e 36,2%, naqueles 141 pacientes, cuja insuficiência respiratória hipoxêmica foi tratada, com intubação (11). As taxas de mortalidade observadas nestes três estudos são consistentes com as observadas em nosso estudo. Além disso, notamos semelhanças entre os fatores de risco associados ao óbito nos estudos, como a gravidade da doença e a presença de comorbidades.

As coortes da COVID-19, cujas diferenças sociodemográficas, clínicas e laboratoriais são conhecidas, verificaram as semelhanças dos fatores de risco de morte, podendo ser por senescência ou distúrbio do sistema imunológico relacionado à idade, infecção pelo HIV e presença de comorbidades. Cada fator de risco causaria um distúrbio nesse sistema que resultaria em um tipo de disfunção, que acabaria por levar ao comprometimento da resposta imunológica e ao agravamento do quadro clínico da infecção por SARS-CoV-2.

A amostra do estudo foi composta predominantemente por homens jovens, cujas proporções de sexo e idade estavam em harmonia com aquelas proporções nacionais, que permanecem constantes desde o ano 2000 até o momento (12). Também está de acordo com a prevalência calculada em outras coortes hospitalares

de PVHIV. Os níveis de inflamação e ativação imunológica são elevados em PVHIV, mesmo em condições de supressão viral mantida através da terapia antirretroviral, a qual contribui para a incidência precoce de comorbidades e dificulta a resposta imune do hospedeiro (13, 14). A infecção grave por SARS-CoV-2 pode levar a uma síndrome de liberação de citocinas, que pode resultar em lesões alveolares, fibrinólise pulmonar, distúrbios de coagulação e lesões pulmonares. A passagem dessas citocinas para a circulação sistêmica pode resultar na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (14).

A presença de SRAG e comorbidades foram fatores de risco para mortalidade por infecção por SARS-CoV-2 neste estudo, pois todos os pacientes falecidos apresentavam, além da aids, pelo menos uma comorbidade, exceto um paciente com apenas HIV e SARS-CoV-2. A SRAG foi a manifestação da COVID-19 em mais da metade dos casos estudados, e em pessoas com síndrome respiratória fatal, em mais de 60% dos casos.

A presença de alterações tomográficas pulmonares, reflexo da lesão pulmonar pela infecção por SARS-CoV-2, esteve fortemente associada ao risco de morte por COVID-19. Neste estudo, na maioria dos pacientes que evoluíram para óbito, as imagens tomográficas pulmonares mostram imagem de vidro fosco. Porém, o risco de morte não foi observado na literatura médica para essas alterações radiológicas.

O estudo das coinfeções HIV/SARS-CoV-2 revelou um aumento rápido e adicional no processo de ativação e destruição de linfócitos T. Porém a ativação imunológica e os níveis inflamatórios são elevados, mesmo com supressão contínua da carga viral, o que pode contribuir para diversas comorbidades e dificultar a resposta imune (3).

A terapia antirretroviral é sem dúvida o fator que reduz o risco de morte causada pelo HIV (15), mas neste estudo, receber terapia antirretroviral não adicionou proteção contra o risco de morte por COVID-19, pois a carga viral (detectável ou indetectável) está mais intimamente associada ao risco de morte por infecção por SARS-CoV-2 do que receber terapia antirretroviral.

Conclusão

Observamos que nenhuma das variáveis estudadas separadamente esteve significativamente associada ao óbito, o risco acumulado de óbito nesta coorte triplicou entre a 1ª e a 2ª semana de internação hospitalar. Verificamos que embora a

presença de comorbidade e SRAG influenciassem no prognóstico dos casos, essas variáveis não foram estatisticamente significativas, conjectura-se que isso ocorreu devido ao pequeno número de pacientes estudados. Além disso, a presença de cada fator de risco estudado (sexo, contagem de CD4, carga viral e imagens de TC de tórax significativamente alteradas) no modelo representaria distúrbios no sistema imunológico que levam ao comprometimento imunológico e agravamento do quadro clínico de SARS-CoV- 2.

Referências

1. Brasil². Painel Coronavírus: Ministério da Saúde do Brasil; 2023 [Portal do COVID-19
Diariamente, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) divulga dados consolidados sobre o COVID-. Saiba mais sobre o painel.]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
2. Lesko CR, Bengtson AM. HIV and COVID-19: Intersecting Epidemics With Many Unknowns. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):10-6.
3. Sharov KS. HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes. *Int J Infect Dis*. 2021;102:163-9.
4. Souza IVd, Scodro RBdL, Dias Siqueira VL, Fressatti Cardoso R, Caleffi-Ferracioli KR. COMORBIDITIES AND DEATHS BY COVID-19 IN BRAZIL. *Revista Uningá*. 2021;58(0):eUJ4054.
5. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(7):3554.
6. UNAIDS. 2020_global-aids-report. 2020.
7. Brasil³. Diagnóstico do Coranovirus: Ministério da Saúde do Brasil; 2023 [updated 17/04/2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/diagnostico>.
8. Fiocruz, editor. Análise de Sobrevivência:teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
9. Baker KF, Hanrath AT, van der Loeff IS, Tee SA, Capstick R, Marchitelli G, et al. COVID-19 Management in a UK NHS Foundation Trust with a High Consequence Infectious Diseases Centre: A Retrospective Analysis. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1).

10. Agrawal S, Nath R, Ish P, Gupta NK, Gaiind R, Kale S, et al. Clinico-epidemiological profile of COVID-19 patients admitted during third wave of pandemic in a tertiary care hospital in New Delhi, India. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;93(2).
11. Pasin L, Gregori D, Pettenuzzo T, De Cassai A, Boscolo A, Sella N, et al. Outcomes of COVID-19 Patients with Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure: Non-Invasive Ventilation vs. Straight Intubation-A Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(20).
12. 4 B. Boletim Epidemiológico - HIV/Aids 2022 Brasília/DF: Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde do Brasil; 2022 [updated Dezembro de 2022. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_hiv_aids_-2022_internet_31-01-23.pdf/view.
13. Salomão ReC. *Infectologia - Bases Clínicas e Tratamento* Guanabara Koogan. ; 2017.
14. Maggi P, Ricci E, Messina V, Salzillo A, Simeone F, Iodice A, et al. Dangerous liaisons? The role of inflammation and comorbidities in HIV and SARS-CoV-2 infection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(3):201-8.
15. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2005;8.

Survival of patients co-infected with HIV and SARS-CoV-2 at the Gaffrée and Guinle University Hospital

Keywords: HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; COVID-19; SARS-CoV-2; coronavirus.

Introduction

The coronavirus SARS-CoV-2, responsible for COVID-19, which is a potentially serious, highly transmissible and globally distributed acute respiratory infection. SARS-CoV-2 was identified in bronchoalveolar lavage samples obtained from patients with pneumonia of unknown cause in the city of Wuhan, Hubei province, China, in December 2019. In Brazil, the first case of the new coronavirus was diagnosed on 26 February 2020 and from that day until May 19, 2023, there were 37,553,337 cases with 702,421 deaths in Brazil (1).

The acquired cellular immunodeficiency syndrome (AIDS) occurs in a wide spectrum of severity, however it is amenable to immune reconstitution if combined antiretroviral treatment (cART) is available for treatment. If infection with SARS-CoV-2 occurs in a context of incomplete immune recovery, this would either lead to the appearance of the more severe forms of COVID-19, for example, severe acute respiratory syndrome (SARS), or they would not have a serious evolution, because significant and rapid cytokine release would not occur, as the immune response could not be intensified (2, 3). In addition, there is concern about the effects generated from co-infection between people living with HIV (PLHIV) and COVID-19 in elderly people over 60 years of age with comorbidities, such as diabetes and heart disease, who will develop severe forms of COVID-19 (4, 5). The use of ritonavir-boosted lopinavir in COVID-19 was not beneficial in clinical trials (6).

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has drastically changed the daily lives of the world's population. Epidemiological measures were adopted to contain the infection such as territorial blockades, obligatory mask wearing, social distancing and household lockdowns. Therefore, care for PLHIV has worsened because efforts were addressed to combat SARS-CoV-2 and the treatment of these people was jeopardized by the discontinuation or reduction of services designed to care for PLHIV, what could be a significant factor for the abandonment of treatment causing harm to health (6).

This study aims to estimate the survival of patients with COVID-19 and identify the risk factors for death of these patients in the context of HIV infection. It received approval from the hospital's research ethics committee and did not receive financial support.

Population and Methods

The data come from the medical records of a cohort of patients with SARS-CoV-2, who required care at the Medical Clinic Service of the Gaffrée and Guinle University Hospital, Ebserh network, in Rio de Janeiro, aged 18 or over, for treatment of COVID-19, among February 19, 2020 to July 2022. 459 patients admitted to the hospital with a diagnosis of COVID-19, defined according to the criteria of the Brazilian Ministry of Health (7), were included and 422 of these non-HIV-infected patients were excluded. The final study sample consisted of 37 patients co-infected with SARS-CoV-2 and HIV.

Survival time is defined as the time between the patient's admission to the hospital and their death or exclusion caused by the end of the study period. Death not related to COVID-19, hospital discharge or patient lost to follow-up due to transfer were censored.

Survival curves and summary statistics, median (P50), and survival time of the upper (P75) and lower (P25) quartile were estimated using the Kaplan-Meier (KM) method. Peto and log-rank tests were calculated to compare estimated survival curves. The former test is more sensitive to differences in the first section of the survival curves, while the latter is more sensitive to differences in the final section (8).

Results

Table 1- Survival probability and cumulative risk of death of hospitalized patients living with HIV for treatment of SARS-COV-2 infection.

order	Time	Events	Censored	S(t)	Inf.	Sup.	$\Lambda(t)$	SD $\Lambda(t)$
1	1	1	0	0,97	0,92	1,00	0,03	0,03
2	2	0	2	0,97	0,92	1,00	0,03	0,03
3	4	1	2	0,94	0,87	1,00	0,06	0,04
4	5	0	2	0,94	0,87	1,00	0,06	0,04
5	6	0	1	0,94	0,87	1,00	0,06	0,04
6	7	1	2	0,91	0,82	1,00	0,09	0,05
7	8	1	4	0,87	0,77	1,00	0,13	0,07
8	10	1	0	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
9	12	0	1	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
10	13	0	1	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
11	15	0	4	0,83	0,70	0,98	0,18	0,08
12	16	1	1	0,77	0,61	0,96	0,26	0,11
13	18	1	0	0,70	0,52	0,94	0,35	0,15
14	20	0	1	0,70	0,52	0,94	0,35	0,15
15	21	1	0	0,62	0,43	0,90	0,46	0,18
16	22	0	1	0,62	0,43	0,90	0,46	0,18
17	26	1	0	0,53	0,33	0,86	0,60	0,23
18	40	1	0	0,44	0,24	0,81	0,77	0,29
19	42	0	1	0,44	0,24	0,81	0,77	0,29
20	45	1	0	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
21	64	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
22	158	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38
23	215	0	1	0,33	0,15	0,76	1,02	0,38

Source: author, 2023. Order, Order of events; Time, time spent in days of hospitalization; events, death toll; censored, discharged from the hospital; S(t), survival probabilities for a time greater than or equal to a time t; Inf., Inferior 95% confidence interval; Sup., Superior 95% confidence interval; $\Lambda(t)$, Cumulative death risk; S.D. $\Lambda(t)$, Standard deviation of cumulative death risk.

The probability of survival decreased from 97% to 83% between the 1st to the 10th day of hospitalization, while the cumulative risk of death rate increased from 3% to 18% in that same period. Median survival time estimated for the cohort was 40 days

(Table 1). Expressive 30% of the patients died from SARS-CoV-2 and none of them died from causes related to immunodeficiency. Among censored patients, all of them were alive and were censored due to hospital discharge.

Table 2- Frequency distribution and Kaplan Meier survival analysis of COVID-19 cases in people living with HIV who were hospitalized for treatment between the years 2020 to 2022.

Variables	Categories	Distribution		Kaplan Meier (days)		Logrank	Peto
		N	%	Median	CI 95%	p-value	p-value
Gender	Women	12	32	21	(18 - *)	1	0.7
	Men	25	68	40	(16 - *)		
Age ≥ 50-year-old	No	23	62	40	(21 - *)	0.6	0.4
	Yes	14	38	*	(16 - *)		
Fever	No	18	49	21	(16 - *)	0.2	0.1
	Yes	19	51	40	(26 - *)		
Comorbidities	No	5	14	45	(* - *)	0.7	0.5
	Yes	32	86	26	(18 - *)		
SRAG	No	16	43	*	(40 - *)	0.9	0.8
	Yes	21	57	26	(18 - *)		
Sat. O ₂ <95%	No	23	62	40	16	0.3	0.1
	Yes	14	38	42	26		
CD4 <100	No	19	51	26	(16 - *)	0.7	0.7
	Yes	18	49	45	(18 - *)		
CT chest findings	No	21	57	45	(40 - *)	0.1	0.08
	Yes	16	43	18	(16 - *)		
cART	No	9	24	21	(18 - *)	0.3	0.5
	Yes	28	76		(16 - *)		
Vaccine anti-COVID	Yes	15	75	45	40	0.7	0.6
	No	5	25	*	*		
Outcome	Covid death	11					
	Non-COVID death	0					
	End of study	26					
	Loss of follow-up	0					

Source: author, 2023. N, absolute frequency; %, relative frequency.

Kaplan-Meier survival analysis is presented in Table 2. The mean and median age at inclusion in the cohort was the same, 43-year-old. Most patients were in the 43-

to 57-year-old interval (32%). None of the interested variables were statistically associated with death risk.

Table 3 - Hazard Ratios of Death (HR) and 95% Confidence Intervals from the Cox Model by set of socio-demographic, clinical-prophylactic, laboratory, and therapeutic covariates.

Variables	HR	95%CI	P value
Gender1	0.5	0.003 - 0.69	0.03
Comorbidity	2.8	0.13 - 59.6	0.52
SRAG	0.20	0.02 - 2.40	0.2
Viral load (log)	0.60	0.37 - 0.90	0.02
CD4 (continua)	0.99	0.992 - 0.999	0.01
CT tórax (alterações)	28	1.60 - 489	0.02
Loglik	-14.924	NA	-
g.l	6	NA	-
n	33	NA	-

Source: author, 2023.

Table 3 presents the death hazard ratios (HR) estimated by the model. Female gender and the absence of signs and symptoms of SARS were protective factors that reduced the risk of death by 50% and 80%, respectively. There was also a reduction in the risk of death of 10% and 40%, successively, as there was an increase of 10 CD4+ lymphocytes and a reduction of each log in the viral load count. The risk of death in these patients increased 180% and 28 times, successively, with the presence of comorbidities and pulmonary changes observed on chest computed tomography (CT). The associations between SARS, comorbidities and risk of death were not statistically significant and were not constant over time, as detected by Schoenfeld residual analysis. Therefore, the estimates obtained for these variables must be carefully considered and the precision is overestimated.

Discussion

The SARS-CoV-2 infection during the 2020/2021 pandemic (pre-vaccination era) had an acute and severe evolution with high mortality of patients in the context of PVHIVs. The cumulative risk of death rate of these patients doubled from the 2nd to the 3rd day of hospitalization and tripled from the 5th to the 8th day of hospitalization,

and then it increased by 2 times its value between the 11th and the 14th day of hospitalization. The survival probability decreased by about one-third over this two-week period, with a median hospitalization time (median survival time) of 40 days.

In a cohort study of patients with COVID-19, with a median age of 75 years and multiple comorbidities, conducted in the first quarter of 2020 in the UK, observed an overall mortality rate of 26.6%. Risk factors for patient deaths were advanced age, comorbidities, and severity of COVID-19 (9). In another cohort study with 827 patients with Covid-19, a mortality rate of 26.5% was estimated in a subgroup of unvaccinated and hospitalized patients for COVID-19 (10). Pasin and collaborators found a mortality rate of 22% in 141 patients with acute hypoxemic respiratory failure, who were treated with noninvasive mechanical ventilation, and 36.2% in those 141 patients whose hypoxemic respiratory failure was treated with intubation (11). The mortality rates observed in these 3 studies are consistent with that observed in our study. Additionally, we noticed similarities between risk factors that are associated with death in studies, such as the severity of disease and the presence of comorbidities.

The COVID-19 cohorts, whose sociodemographic, clinical, and laboratory differences are known, have verified the similarities of risk factors of death, it could be due to senescence or an age-related immune system disorder, HIV infection and the presence of comorbidities. Each risk factor would cause a disorder in this system that would result in a type of dysfunction, which would ultimately lead to an impairment of the immune response and worsening of the clinical picture of SARS-CoV-2 infection.

The study sample was composed predominantly of young men, whose sex and age proportions were in harmony with those national proportions, which remain constant from the year 2000 to the moment (12). Also complies with the prevalence calculated in other hospital cohorts of PLHIV. Inflammation and immune activation levels are high in PLHIV, even in conditions of viral suppression maintained through antiretroviral therapy, it still contributes to the early incidence of comorbidities and hinders the immune response of the host (13, 14). Severe SARS-CoV-2 infection can lead to a cytokine release syndrome, which can result in alveolar lesions, pulmonary fibrinolysis, coagulation disorders, and lung injury. The passage of these cytokines into the systemic circulation can result in multiple organ dysfunction syndrome (14).

The presence of severe respiratory distress syndrome (SARS) and comorbidities were risk factors for mortality from SARS-CoV-2 infection in this study, because all the deceased patients had, besides aids, at least one comorbidity, except

for one patient with only HIV, and SARS was the manifestation of COVID-19 presentation in over half of the cases studied, and in people with fatal respiratory syndrome, over 60% of cases.

The presence of lung tomographic changes, reflecting lung damage caused by SARS-CoV-2 infection, was strongly associated with the risk of death from COVID-19. In this study, in the majority of patients who died, the lung tomographic images showed a ground-glass image. However, the risk of death has not been observed in the medical literature for these radiological changes.

The study of HIV/SAR-CoV-2 coinfections revealed a rapid and additional increase in the process of activation and destruction of T lymphocyte cells. However immune activation and inflammatory levels are high, even with continuous viral load suppression, which may contribute to several comorbidities and hinder the immune response (3).

Antiretroviral therapy is undoubtedly the factor that reduces the risk of death caused by HIV (15), yet in this study, receiving antiretroviral therapy did not add protection from the risk of death for COVID-19, as viral load (detectable or undetectable) was more closely associated with the risk of death from SARS-CoV-2 infection than receiving antiretroviral therapy.

Conclusion

We observed that none of the variables studied separately was significantly associated with death, the accumulated risk of death in this cohort tripled between the 1st and 2nd week of hospital admission. We found that although the presence of comorbidity and SARS influenced the prognosis of cases, these variables were not statistically significant, it is conjectured that this occurred due to the small number of patients studied. Furthermore, the presence of each risk factor studied (gender, CD4 count, viral load and significantly altered chest CT images) in the model would represent disturbances in the immune system that lead to immunological impairment and worsening of the clinical picture of SARS-CoV-2 infection.

Referencies

1. Brasil2. Painel Coronavírus: Ministério da Saúde do Brasil; 2023 [Portal do COVID-19
Diariamente, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) divulga dados consolidados sobre o COVID-. Saiba mais sobre o painel.]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
2. Lesko CR, Bengtson AM. HIV and COVID-19: Intersecting Epidemics With Many Unknowns. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):10-6.
3. Sharov KS. HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes. *Int J Infect Dis*. 2021;102:163-9.
4. Souza IVd, Scodro RBdL, Dias Siqueira VL, Fressatti Cardoso R, Caleffi-Ferracioli KR. COMORBIDITIES AND DEATHS BY COVID-19 IN BRAZIL. *Revista Uningá*. 2021;58(0):eUJ4054.
5. Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(7):3554.
6. UNAIDS. 2020_global-aids-report. 2020.
7. Brasil3. Diagnóstico do Coranovirus: Ministério da Saúde do Brasil; 2023 [updated 17/04/2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/diagnostico>.
8. Fiocruz, editor. Análise de Sobrevivência:teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
9. Baker KF, Hanrath AT, van der Loeff IS, Tee SA, Capstick R, Marchitelli G, et al. COVID-19 Management in a UK NHS Foundation Trust with a High Consequence Infectious Diseases Centre: A Retrospective Analysis. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1).
10. Agrawal S, Nath R, Ish P, Gupta NK, Gaind R, Kale S, et al. Clinico-epidemiological profile of COVID-19 patients admitted during third wave of pandemic in a tertiary care hospital in New Delhi, India. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;93(2).
11. Pasin L, Gregori D, Pettenuzzo T, De Cassai A, Boscolo A, Sella N, et al. Outcomes of COVID-19 Patients with Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure: Non-Invasive Ventilation vs. Straight Intubation-A Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(20).
12. 4 B. Boletim Epidemiológico - HIV/Aids 2022 Brasília/DF: Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde do Brasil; 2022 [updated Dezembro de 2022. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_hiv_aids_-2022_internet_31-01-23.pdf/view.
13. Salomão ReC. Infectologia - Bases Clínicas e Tratamento Guanabara Koogan. ; 2017.

14. Maggi P, Ricci E, Messina V, Salzillo A, Simeone F, Iodice A, et al. Dangerous liaisons? The role of inflammation and comorbidities in HIV and SARS-CoV-2 infection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(3):201-8.
15. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2005;8.

APÊNDICE

Apêndice 1 - Perguntas norteadoras para obtenção de dados

Nome do paciente: _____ Registro: _____

- 1)- Sexo? _____
- 2)- Idade? _____
- 3)- Tempo de diagnóstico do HIV? _____
- 4)- Faz uso de TARV? _____
- 5)- Esquema de TARV utilizado? _____
- 6)- Quanto tempo usa o TARV? _____
- 7)- Carga viral e CD4: _____
- 8)- Fez exame RT-PCR? _____
- 9)- Diagnóstico de COVID-19? _____
- 10)- Recebeu vacinação? _____
- 11)- Qual marca da vacina? _____
- 12)- Quantas doses da vacina recebeu? _____
- 13)- Comorbidades? _____
- 14)- Tempo de internação? _____
- 15)- Sintomas COVID-19? _____
- 16)- Tempo dos primeiros sintomas da COVID-19? _____

ANEXOS

Anexo 1 - Cronograma

	2021		2022		2023		2024
ATIVIDADE	1º Semestre	2º Semestre	1º Semestre	2º Semestre	1º Semestre	2º Semestre	1º Semestre
Levantamento bibliográfico							
Ajustes no projeto							
Redação da dissertação							
Entrega do pedido de autorização							
Coleta e análise dos dados							
Análise final e conclusões							
Relatório final							
Qualificação							
Defesa da dissertação							

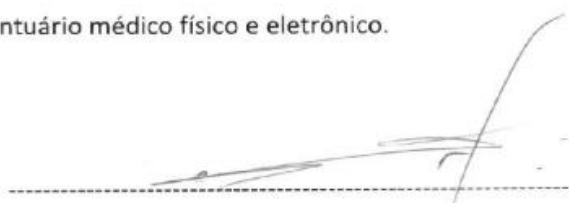
Anexo 2 – Termo de Anuência

Rio, 20/10/2021.



TERMO DE ANUÊNCIA

Declaro para fins de realização do trabalho de pesquisa intitulado Estudo de Sobrevida da Coorte de Portadores de COVID atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle que não me oponho a realização desse estudo, seja ele feito através de prontuário médico físico e eletrônico.



Dr. João Marcelo Ramalho Alves

CPF: _____

Superintendente Médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Prof. Dr. Daniel Aragão
Gerente de Ensino e Pesquisa
HUGG UNIRIO/EBSERH
Portaria SEI nº 138 de 02/09/21