

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Infeção por SARS-CoV-2 em pessoas que vivem com VIH

SARS-CoV-2 infection in people living with HIV

/ C. Valente¹ / R. Carvalho²

/ J. Saraiva da Cunha³

¹ Assistente Hospitalar Graduada de Doenças Infeciosas do CHUC

² Interno da especialidade de Doenças Infeciosas do CHUC

³ Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do CHUC

Correspondência:

Serviço de Doenças Infeciosas
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
(CHUC)
Coimbra, Portugal

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

21/05/2020

Artigo aceite para publicação em

22/06/2020

/ Resumo

Uma nova infeção por coronavírus (COVID-19) rapidamente se espalhou por todo o mundo, afetando mais de 5,5 milhões de pessoas e provocando até à data 382 451 mortes. Esta nova pandemia provocou grandes alterações em todos os países afetados e, devido a vários fatores, alguns indivíduos são mais suscetíveis do que outros. Os cerca de 38 milhões de pessoas que vivem com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) podem ser considerados mais vulneráveis, não apenas a síndrome respiratória aguda grave a coronavírus 2 (SARS-CoV-2), mas também a muitos outros problemas relacionados com restrições sociais e económicas devidas à pandemia. Há evidência na literatura de que não há uma maior taxa de infeção por COVID-19, entre pessoas vivendo com VIH, nem benefício da terapêutica antirretrovírica (TARV) na prevenção da infeção por SARS-CoV-2. É feita uma revisão de algumas questões clínicas e terapêuticas, revisão de casos publicados até à data e do impacto da COVID-19 nos infetados por VIH.

Palavras-chave: COVID-19, VIH, terapêutica antirretrovírica

/ Abstract

The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly around the world, affecting more than 5.5 million people and 382 451 deaths, according to recent data. This new pandemic disease has changed everything, in all affected countries, and due to several factors, some individuals are more susceptible than others. About 38 million people are living with human immunodeficiency virus (HIV) infection, and these can be considered more vulnerable, not only to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), but also to many other problems related to social and economic restrictions. The literature declares the lack of evidence of a higher rate of COVID-19 infection among people living with HIV, as well as the benefit of antiretroviral therapy (ART) as a prevention. A review of some issues is made, considering some clinical and therapeutic aspects, case reports, as well as the impact of COVID-19 on the HIV population, the potential to lead to serious negative health outcomes for people living with HIV.

Keywords: COVID-19, HIV, antiretroviral therapy

/ Introdução

Em dezembro de 2019, um surto de infeção por um coronavírus, SARS-CoV-2, na cidade de Wuhan, na China, com epicentro num mercado de marisco e animais exóticos, ultrapassou o continente asiático e transformou-se numa das piores pandemias da história recente¹. A 12 de março de 2020, a doença provocada por SARS-CoV-2, a COVID-19, foi declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), após mais de 118 000 casos em 114 países². Aquele vírus altamente contagioso já provocou até hoje 6 445 457 infeções e 382 451 mortes em todo o mundo, e 32 261 casos e 1447 mortes em Portugal (acesso 3 junho, *Johns Hopkins University*). Até dezembro de 2019, apenas se conheciam seis coronavírus que provocavam infeções no homem, tendo os dois últimos surgido nas últimas duas décadas. Quatro deles (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HKU1) provocavam apenas sintomas ligeiros em imunocompetentes; em 2002-2003, SARS-CoV (síndrome respiratória aguda grave a coronavírus) provocou uma epidemia com 10% de mortalidade na China e, em 2012, MERS-CoV (síndrome respiratória a coronavírus do Médio Oriente) provocou uma pandemia devastadora com uma taxa de mortalidade de 35%, no Médio Oriente³. SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus de ARN (ácido ribonucleico) de cadeia simples, que provoca doença no homem com origem animal. Acredita-se que, tal como os outros, tenha tido origem no morcego e que, após a ocorrência de mutações, tenha sido capaz de infetar outros animais, parecendo ser o pangolim o hospedeiro intermediário de SARS-CoV-2⁴. Menos mortal que os seus antecessores, SARS-CoV e MERS, é muito mais contagioso, devido à mutação que origina uma afinidade cerca de 15 a 20 vezes maior entre a proteína S (*spike*=coroa) e o recetor ACE-2 (enzima de conversão da angiotensina) das células humanas⁵, em particular as células alveolares e os enterócitos⁶. Quando a proteína S se liga ao recetor ACE-2, o complexo é processado por

uma protease transmembranária, a TMPRSS2, levando à clivagem do ACE-2 e ativação da proteína S, facilitando a entrada do vírus na célula-alvo⁷. Sugere-se que nas células em que ambos, o ACE-2 e o TMPRSS2, estão presentes a suscetibilidade à entrada na célula é maior⁸. O período de incubação médio descrito é de 5,2 dias^{9,10}, bastante mais curto do que nos casos de SARS-CoV (8,4 dias) e de MERS (12,6 dias)¹⁰. As manifestações clínicas variam entre formas ligeiras até formas muito graves, com uma resposta imune exagerada, a chamada "tempestade imunológica", com grande produção de citocinas e responsável pela maior gravidade e mortalidade. A infeção ocorre por transmissão de pessoa-a-pessoa (através da fala, tosse, espirros) e através do contacto de superfícies^{11,12}; apesar da identificação do vírus em outros produtos biológicos, não é conclusiva a sua transmissão por essas vias (ex.: fezes, urina, etc.)^{5,13}. A transmissão por via aérea tem sido muito estudada, acreditando-se haver maior risco em locais onde há elevada aerossolização do vírus, tal como ocorre durante determinados procedimentos médicos e em espaços confinados^{12,14}. O grau de contagiosidade de SARS-CoV-2, definido por R_0 (*reproduction number*) estimou-se em 2.24 a 3.58¹⁵; no entanto, a OMS definiu-o como variando entre 1.4 e 2.5¹⁶. De acordo com os primeiros dados publicados, cerca de 80% das manifestações clínicas são formas ligeiras, 14% são formas graves e em 5% dos casos há necessidade de cuidados intensivos (UCI)¹⁷, variando o espectro clínico entre formas assintomáticas até formas muito graves. As formas ligeiras apresentam-se com tosse, febre, congestão nasal, odinofagia, cefaleia, astenia e fraqueza muscular, podendo haver anosmia, hemoptise, diarreia, vômitos e raramente dispneia. Note-se, no entanto, que estes doentes podem sofrer uma deterioração clínica muito rápida, em 24-48h. No caso da doença moderada, estão presentes tosse, dispneia e taquipneia. As formas severas apresentam-se com falência de órgão, particularmente

síndrome de dificuldade respiratória (ARDS), podendo haver infiltrados pulmonares em mais de 50% do parênquima pulmonar, falência renal, sépsis ou choque séptico^{18,19}, condições associadas a elevada mortalidade. Estas manifestações parecem estar associadas a trombose microvascular sistêmica e coagulação intravascular disseminada, relacionadas com uma marcada resposta inflamatória e ativação persistente do complemento²⁰. Do ponto de vista analítico, assiste-se inicialmente a leucopenia com linfopenia, elevação de desidrogenase láctica, creatinofosfoquinase, tempo de protrombina, transaminases, proteína C reativa, e pro-calcitonina normal. A elevação de D-dímeros, ferritina ou interleucina-6 (IL-6) são indicadores de mau prognóstico^{19,21}. As técnicas de biologia molecular, (PCR-RT) na zaragatoa nasofaríngea/orofaríngea¹⁸, e a imagem em vidro despolido, com ou sem consolidação, na tomografia axial computadorizada (TAC) torácica fazem o diagnóstico (sensibilidade de 98%). A taxa de letalidade estima-se em 2,9%¹⁰, sendo entre nós de 4,4%, e atingindo 17,7% acima dos 70 anos (3 de junho, Direção-Geral de Saúde).

/ Risco de COVID-19 nas pessoas infetadas por VIH

Existindo aproximadamente 37,9 milhões de pessoas infetadas por VIH (PIVIH), o *Centers for Diseases Control and Prevention*, em março de 2020, referiu a possibilidade de estes indivíduos poderem constituir uma população de maior risco para a doença provocada por SARS-CoV2²², o que levantaria sérios desafios nos cuidados desta população.

O primeiro caso de infeção por VIH e COVID-19 ocorreu na China²³, tratando-se de um diagnóstico num homem de 61 anos, simultaneamente com hábitos tabágicos acentuados e diabetes *mellitus*. Após início de lopinavir/ritonavir (LPV/r) e restante terapêutica de suporte, verificou-se uma boa evolução; no entanto, e por se tratar de um infetado por VIH, postulou-se a maior vulnerabilidade desta população. Vários comentários se seguiram, argumentando tratar-se de um doente sem terapêutica antirretrovírica, logo sem controlo virológico, não podendo ser atribuída ao VIH a responsabilidade do maior risco^{24,25}.

Numa grande série publicada na China, os infetados por VIH representaram 0,2% do total, número que não permitiu aos autores comentar de forma particular sobre esta população²⁶.

Muito recentemente, foi publicada uma série de cinco doentes infetados por VIH em Espanha, constituindo 1% dos casos de COVID-19. Todos tinham menos de 50 anos, estavam sob TARV, exceto um *late presenter* com diagnóstico recente. Dois doentes estavam sob emtricitabina (FTC)/tenofovir alafenamida (TAF)/darunavir (DRV)/cobicistate(c) (FTC/TAF/DRV/c) e dois com abacavir (ABC)/lamivudina (3TC)/dolutegravir (DTG) (ABC/3TC/DTG) em supressão vírica. Todos fizeram TARV, que incluiu inibidores da protease (LPV (lopinavir)/r (ritonavir) ou DRV/c). Apesar de haver necessidade de UCI em dois, quatro tinham recuperado à data da publicação²⁷.

Uma outra série, oriunda da Turquia, descreve quatro casos, todos em idades inferiores a 44 anos, cujas manifestações mais comuns foram a tosse seca, febre e dispneia, dos quais três tiveram uma boa evolução, incluindo um homem com virémias detetáveis de VIH e VHB (vírus de hepatite B) e TCD4⁺-2 células/ μ L, medicado com tenofovir (TDF)/emtricitabina+lopinavir/ritonavir (TDF/FTC+LPV/r). Um caso com diabetes, hipertensão arterial (HTA), doença pulmonar crónica obstrutiva e obesidade sucumbiu à doença, apesar de infeção por VIH controlada, concluindo-se que são as comorbilidades existentes que representam o fator de mau prognóstico e não a infeção por VIH²⁸.

Outros casos isolados têm sido descritos, um apontando para manifestações radiológicas menos típicas²⁹ e outro em que a grave imunodepressão (TCD4⁺-34 células/ μ L) atrasou significativamente o aparecimento de anticorpos específicos, o que pode ser justificado pelo facto de SARS-CoV-2 afetar os linfócitos, particularmente linfócitos T³⁰.

As características dos casos referidos na literatura encontram-se descritos no quadro. Algumas manifestações clínicas e radiológicas da COVID-19 (tosse seca, dispneia, febre, leucopenia e linfopenia e as imagens em vidro despolido) podem confundir-se com as de algumas infeções oportunistas no contexto de infeção por VIH, como por exemplo a pneumocistose.

Até ao momento não há evidência de que as pessoas infetadas por VIH tenham maior risco de COVID-19, ou de doença mais grave, do que a restante população. Admitindo que as citocinas pró-inflamatórias e a resposta imune inata parecem ter um papel dominante nas formas severas da COVID-19^{20,31}, é concebível que a desregulação imune que acompanha a infeção por VIH, apesar da TARV, possa de algum modo suprimir a infeção por SARS-CoV-2 nestes indivíduos³².

A evidência científica tem demonstrado que a idade (>60 anos), género masculino, doenças subjacentes (cardiovasculares, pulmonares, HTA, doença renal crónica, diabetes)^{1,33}, tabaco³⁴, obesidade severa³⁵, entre outros, constituem fatores de risco para a COVID-19, originando uma doença mais grave e com pior prognóstico. Também a expressão da ACE-2, identificada como fator crucial de ligação e entrada na célula, está substancialmente aumentada em indivíduos com diabetes e HTA³⁶. Globalmente o número de pessoas infetadas por VIH com >50 anos, aumentou de forma significativa, estimando-se que 1/5 se inclua nesta faixa etária³⁷; por outro lado trata-se de um grupo populacional com fatores de risco acrescidos, tais como maior consumo de tabaco e álcool, e com maior número de comorbilidades associadas à idade, ao envelhecimento precoce e à inflamação crónica e imunoativação^{38,39}. A infeção por VIH controlada não aumenta, por si só, o risco e a gravidade da COVID-19. Indivíduos bem controlados, sob tratamento, em supressão vírica, com células TCD4⁺/ μ L estáveis, não têm risco acrescido; inversamente, indivíduos sem TARV ou com TCD4⁺ < 200 células/ μ L têm maior risco de infeções e patologias oportunistas associadas, ou não, a VIH e à COVID-19.

QUADRO I												
	CASO 1 ²⁷	CASO 2 ²⁷	CASO 3 ²⁷	CASO 4 ²⁷	CASO 5 ²⁷	CASO 6 ⁶⁰	CASO 7 ⁶⁰	CASO 8 ⁶⁰	CASO 9 ²⁸	CASO 10 ²⁸	CASO 11 ²⁸	CASO 12 ²⁸
DADOS DEMOGRÁFICOS												
Idade (anos)	40	49	29	40	31	62	63	57	34	44	34	36
Gênero	Transsexual	Masc.	Masc.	Masc.	Transsexual	Masc.	Masc.	Fern.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.
COMORBILIDADES												
Doença respiratória	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Sim	---	---
HTA	---	---	---	---	---	Sim	Sim	Sim	---	Sim	---	---
DCV	---	---	---	---	---	Sim	---	Sim	---	---	---	---
DM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Sim	---	---
Outros	---	Hipotiroidismo	---	---	---	---	---	---	VHB	Obesidade	---	---
CONTROLO DE VIH												
Última contagem TCD4+ (cél/μL)	616	445	604	1140	13	441	743	ND	3	1385	448	396
Última carga vírica (cópias/mL)	<50	<50	<50	<50	45500	<20	<20	ND	434782	<20	<20	<20
TARV prévia	TAF+FTC+DRV/c	ABC+3TC+DTG	TAF+FTC+DRV/c	ABC+3TC+DTG	---	3TC+DRV/c	TAF+FTC+DRV/c	RAL+DRV/c	---	TDF+FTC+DTG	TAF+FTC+EVG/c	TAF+FTC+EVG/c
TARV no internamento	=	TDF+FTC+LPV/r	TDF+FTC+LPV/r	TDF+FTC+LPV/r	TAF+FTC+DRV/c	3TC+LPV/r	TAF+FTC+LPV/r	=	TDF+FTC+LPV/r	=	=	=
SINTOMAS												
Duração sintomas (dias)	2	5	2	3	7	7	11	10	ND	ND	11	6
Febre	38,7°C	39,0°C	39,5°C	39,5°C	38,5°C	38,8°C	38,0°C	Sim	38,0°C	Sim	---	Sim
Tosse	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	---	Sim	Sim	Sim	---	---
Dispneia	---	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	---	---	Sim	Sim	Sim	Sim
EVOLUÇÃO												
Doença ligeira	Sim	---	Sim	---	---	---	---	---	---	---	Sim	Sim
UCI	---	Sim	---	---	Sim	Sim	---	---	---	Sim	---	---
Morte	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Sim	---	---
Cura confirmada	Sim	---	Sim	Sim	Sim	---	Sim	---	Sim	---	Sim	Sim

Legenda: HTA: hipertensão arterial; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus; VHB: vírus da hepatite B; ND: não detetada; UCI: unidade de cuidados intensivos; =: TARV mantida ; TAF: tenofovir alafenamida; FTC: emtricitabina; DRV/r: darunavir/ritonavir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; DTG: dolutegravir; RAL: raltegravir; DRV/c: darunavir/cobicistate; TDF: tenofovir; EVG/C: elvitegravir/cobicistate.

/ Terapêutica antirretrovírica e SARS-CoV-2

Em 2003, durante a epidemia de SARS-CoV, o LPV foi identificado como um agente com atividade *in vitro* contra aquele vírus, tendo sido proposto que inibidores da protease, tais como LPV/r ou DRV poderiam ser capazes de inibir a protease do vírus. Várias terapêuticas experimentais demonstraram o sucesso do LPV/r em combinação com outros antivíricos (ex.: oseltamivir)^{40,41,42}. Para averiguar o facto, foi desenvolvido o primeiro ensaio clínico randomizado, que envolveu 199 indivíduos⁴³ tratados com LPV/r com um *ratio* 1:1, no qual metade foi tratado com aquele inibidor e terapêutica *standard care* e a outra metade apenas com *standard care*. A conclusão do estudo revelou que não houve evidência de qualquer benefício, isto é, não houve redução da mortalidade, nem do ARN-SARS-CoV-2, em indivíduos tratados com LPV/r. Segundo alguns autores, parece que a EC⁵⁰ de LPV/r necessária para inibir a replicação pulmonar do SARS-CoV-2, teria de ser maior do que a utilizada no tratamento do VIH^{44,45}. O DRV também não teve sucesso, devido à baixa afinidade com a protease de SARS-CoV-2⁴⁶. A combinação de LPV/r e ribavirina mostrou-se eficaz contra SARS-CoV-2, em culturas celulares⁴⁷, aguardando-se resultados clínicos. As recomendações sugerem que o uso de qualquer terapêutica antirretrovírica no tratamento da infeção por SARS-CoV-2 seja feita apenas em contexto de ensaio clínico.

/ Terapêuticas na COVID-19

Até ao momento não há terapêutica específica para tratar a infeção por SARS-CoV-2, continuando em investigação vários fármacos que poderão ter alguma atividade contra este vírus. A hidroxicloroquina (HCO), cloroquina, remdesivir, LPV/r com ou sem interferon, anticorpos monoclonais, entre outros, foram sendo aprovados ou autorizados sucessivamente no tratamento da COVID-19, por entidades como a FDA ou a OMS⁴⁸.

O remdesivir (GS5734), previamente testado no vírus ébola⁴⁹, é uma pró-droga de um análogo nucleosídeo, inibidor da polimerase dependente do ARN (RdRp), que incorpora a cadeia de ARN, mimetizando o composto viral. Apesar de não estar aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), foi autorizado nos Estados Unidos da América para uso em doentes hospitalizados com quadros graves. No ensaio clínico recentemente publicado, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o remdesivir e o placebo, tendo havido, no entanto, benefício no tempo de recuperação e redução na mortalidade⁵⁰. Os antimaláricos, cloroquina e HCO, também fizeram parte das terapêuticas experimentais no tratamento da COVID-19; esta última através das suas várias propriedades antivíricas e imunomoduladoras⁵¹, combinada ou não com azitromicina, fármaco que potencia o efeito da HCO^{41,52}. Outros fármacos, tais como ribavirina isolada ou em combinação com interferon alfa⁴⁵, constituíram outras opções terapêuticas. O favipiravir (RdRp) foi aprovado na China para tratamento da COVID-19⁵³ e o tocilizumab,

um anticorpo monoclonal, anti-IL6, tem sido utilizado com sucesso no tratamento da fase inflamatória, inibindo a produção das citocinas⁵⁴. O plasma de convalescentes da COVID-19 foi uma alternativa terapêutica de resgate em muitos doentes⁵⁵. Muitos outros fármacos têm sido utilizados em terapêutica experimental e vários ensaios clínicos estão em curso, o mesmo se aplicando a várias vacinas em desenvolvimento.

Em final de março, a OMS iniciou o ensaio SOLIDARITY, que envolveu 45 países, no qual se testavam quatro grupos de fármacos: remdesivir, LPV/r com ou sem interferon e HCO. O racional para o uso destes fármacos baseou-se na evidência da sua eficácia contra SARS-CoV-2, quer *in vitro*, quer em estudos animais⁴⁴. Recentemente um estudo observacional que avaliou a utilização da cloroquina ou HCO, com ou sem macrólide, nos vários países concluiu não ser possível demonstrar o benefício destes fármacos na infeção por SARS-CoV-2, tendo-se verificado maior mortalidade e maior frequência de arritmias ventriculares⁵⁶.

Na ausência de fármacos com eficácia confirmada, o manejo da COVID-19 baseia-se em medidas de suporte, prevenção de infeções, oxigenoterapia ou ventilação mecânica se indicado.

/ A terapêutica antirretrovírica e a prevenção da COVID-19

Apesar de os inibidores da protease, LPV e também DRV terem sido propostos para o tratamento da COVID-19⁵⁷, um relato de três casos de PIVIH, estáveis sob TARV, incluindo DRV/r, foram infetados por SARS-CoV-2. A conclusão retirada deste estudo é que o DRV não protege contra este vírus⁵⁸. A maioria dos escassos casos relatados na literatura (quadro) estavam sob TARV (inibidores da integrase ou da protease) e esta não teve efeito protetor contra SARS-CoV-2.

Foi recentemente demonstrado o papel do TDF, muito similar ao remdesivir, na ligação à RdRp do SARS-CoV-2, tornando-o um potencial candidato ao tratamento da COVID-19⁵⁹. Este facto está na origem de um grande ensaio clínico de fase 3, em Espanha, utilizando a PrEP (profilaxia pré-exposição) TDF/FTC e uma dose baixa de hidroxicloroquina (200 mg), durante 12 semanas, para prevenção da COVID-19 em profissionais de saúde, atendendo ao elevado risco da COVID-19 nesta população. O objetivo é conseguir uma redução na incidência de doença sintomática e de menor severidade da mesma⁶⁰.

/ Vacinação na era da COVID-19

Não se conhecendo completamente a fisiopatologia de SARS-CoV-2, algumas questões se levantam no que diz respeito à segurança de determinadas vacinas, particularmente vacinas vivas. No entanto é sabido que as infeções víricas podem ter um profundo efeito na mortalidade do homem, como foi exemplo a responsabilidade do vírus influenza numa das epidemias mais mortais da história⁶¹. Assim, e no contexto da pandemia da

COVID-19, a OMS alerta para o risco da morbidade e mortalidade causada por doenças preveníveis por vacina (DPV). Qualquer disrupção nos serviços de saúde, mesmo por curtos períodos, pode resultar numa acumulação de indivíduos suscetíveis e de grande probabilidade de surtos dessas DPV. Estes surtos podem resultar num elevado número de mortes, aumentando o peso socioeconómico e debilitando potencialmente o nosso Sistema Nacional de Saúde. A imunização é essencial e as vacinas de rotina devem ser mantidas sempre que a resposta à COVID-19 assim o permita⁶². Não podendo correr o risco de outras infeções, as pessoas no geral, incluindo as PIVIH, devem cumprir o calendário vacinal e as vacinas da gripe e pneumocócica devem ser altamente encorajadas.

/ Impacto social da COVID-19

A pandemias e todas as regras de confinamento aplicadas vieram a ter consequências em muitos das PIVIH, pelo medo da COVID-19, e pelas várias limitações socioeconómicas com que muitos destes indivíduos se viram confrontados, tais como a perda de emprego e a falta de suporte socioeconómico, para além do maior distanciamento social e menor acessibilidade aos serviços de saúde e sua medicação. A falta de acesso à terapêutica pode causar uma falha potencial no controlo virológico, com agravamento da imunodepressão, para além do risco de surgimento de patologias oportunistas, desenvolvimento de resistências e maior risco de transmissão a outros. O distanciamento social pode ser um fator acrescido nos consumos indevidos de álcool e outras substâncias. As PIVIH têm um sistema

imunológico mais frágil (sobretudo se $\text{TCD4}^+ < 200$ células/ μL), tornando-se por isso mais vulneráveis, especialmente os mais velhos e com condições de saúde mais debilitada. Num inquérito realizado na China em fevereiro de 2020, constatou-se que 32,6% dos inquiridos estavam em risco de descontinuação terapêutica⁶³. A TARV não deve ser interrompida de forma alguma. A desinformação pode tornar-se neste momento um aspeto crítico, postulando-se inclusive que alguns indivíduos a fazer PrEP possam assumir erradamente que aquela também é eficaz contra a COVID-19. Para proteger as PIVIH da COVID-19, várias medidas têm de ser reforçadas, tais como a acessibilidade à medicação, de forma descentralizada, por períodos prolongados, suporte da saúde pública no apoio à vigilância, e de todas as estruturas comunitárias, e outras que mantenham a ligação/cuidados a esses doentes^{64,65}.

/ Comentários finais

A COVID-19 surgiu como mais um desafio nesta população; no entanto, a sua incidência não é diferente da que ocorre na população em geral. Os indivíduos com infeção por VIH não controlada têm um maior risco, tal como indivíduos não infetados por VIH com comorbilidades. A TARV não protege contra SARS-CoV-2 e a PrEP não impede que qualquer indivíduo contraia a COVID-19. Esta população é, no entanto, mais frágil, do ponto de vista emocional e socioeconómico, o que pode facilitar a descontinuação terapêutica e de cuidados de saúde, devendo ser reforçadas todas as medidas, para bem individual e coletivo.

/ Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
- World Health Organization. WHO declares COVID-19 a pandemic 2020. [accessed 13 March 2020].
- Rabi F, Al Zoubi M, Kasasbeh, Salameh D, Al-Nasser A. SARS-CoV-2 and Coronaviruses Diseases 2019; what we know so far. *Pathogens* 2020; 9(3), 231.
- Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature* 2020. (<https://doi.org/10.1038/d41586-020-00364-2>).
- He F, Deng Y, Li W. Coronaviruses disease 2019: what we know. *J Med Virol* 2020. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25766>).
- Guo R, Cao D, Hong S, Tan Y, Chen D, Chin G, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Military Medical Research* 2020; 7; 11. (<https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>).
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *J Virol* 2014; 88, 1293-1307.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv* (2020) Jan 23. (<https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>).
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207.
- Xie M, Chen Q. Insight 2019 novel coronavirus—an update interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis* 2020 April 1. (<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071>).
- Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323; 13: 1339-42.
- World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: WHO; 2020 [accessed 27 March 2020].
- Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Deng K, Lin B, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. *medRxiv* 2020. (<https://doi.org/10.1101/2020.02.21.20026179>).
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali N, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020. (<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>).
- Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa S, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A

data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020; 92, 214–217.

16. WHO. Novel Coronavirus—China. (<http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novelcoronavirus-china/en>) [accessed 25 February 2020].

17. Zhang Y. Vital Surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2(8): 113–122.

18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli R. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing 2020 Jan NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.

19. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh J, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis and treatment. *Cureus* 2020 Mar; 12(3): e7355. (<https://doi.org/10.7759/cureus.7355>).

20. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; 1931: 30070. (<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>).

21. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-19: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90:1292.

22. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in People with HIV [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [accessed 23 March 2020]. (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/hiv.html>).

23. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol* 2020 March 11. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25732>).

24. Joob B, Wiwanitkit V. SARS-CoV-2 and HIV. *J Med Virol* 2020 March 27. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25782>).

25. Mascolo S, Romanelli A, Carleo M, Esposito V. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J Med Virol* 2020 April 15. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25881>).

26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–20.

27. Blanco J, Ambrosioni J, Garcia F, Martinez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical cases. *The Lancet HIV* 2020 April 15. ([https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30111-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30111-9)).

28. Aydin O, Karaosmanoglu H, Yasar K. HIV/SARS-

CoV-2 co-infection patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol* 2020 April 29. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25955>).

29. Chen J, Cheng X, Wang R, Zeng X. Computed tomography imaging of an HIV-infected patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2020 Apr 14. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25879>).

30. Wang M, Luo L, BU H, Xia M. Case Report: one case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patient co-infected by HIV with low CD4+ T cell count. *Intern J Infect Dis* 2020. (<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.060>).

31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054–62.

32. Korenecak M, Byrne M, Richter E, Schultz BT, Juszcak P, Ake JA, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. *JCI Insight* 2019; 4 (12): e126675.

33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–1069.

34. Varderas C, Nikitara K. Covid-19 and smoking: a systematic review of evidence. *Tob Unduc Dis* 2020; 18:20.

35. Dietz N, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity* 2020 April. (<https://doi.org/10.1002/oby.22818>).

36. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e21.

37. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzle D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: estimates and projections for 2000–2020. *PLoS One* 2018; 13(11): e0207005.

38. Aberg JA. Aging, inflammation and HIV Infection. *Top Antiv Med* 2012; 20:101.

39. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanne C, Blanco P, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. *AIDS Lond Engl* 2018; 32(12): 1651–60.

40. Costanzo M, Giglio M, Roviello G. SARS-CoV-2: recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem* 2020 Apr 16. (<https://doi.org/10.2174/0929867327666200416131117>).

41. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges. *J Microbiol Immunol and Infect* 2020. (<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>).

42. Li C, Xu B-H. The viral, epidemiologic, clinical characteristics and potential therapy options for COVID-19: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 4576–4584.

43. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>).

44. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11: 222. (<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>).

45. Baden LR, Rubin EJ. COVID-19 – the search for effective therapy. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. (<https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477>).

46. For report from Janssen on darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. (<https://www.janssen.com/uk/sars-cov2-treatment>).

47. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252e6.

48. Salvi R, Patankar P. Emerging pharmacotherapies for COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020; 128: 110267. (<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110267>).

49. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H. Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(10), 593–606.

50. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2020. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)).

51. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020. (<https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>).

52. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. 105949105949 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> PMID: 32205204).

53. Xinhua Net. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. (http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138888226.htm). [accessed 19 March 2020].

54. Trieste All News (online newspaper). Coronavirus, will "Tocilizumab" be the drug of hope? (<https://www.triesteallnews.it/2020/03/14/coronavirus-willtocilizumab-be-the-drug-of-hope>).
55. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 Mar 27. (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>).
56. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 May 22. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)).
57. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19: 149-150.
58. Riva A, Conti F, Bernacchia D, Pezzati L, Sollima S, Merli S. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. *Pharmacol Res* 2020 Jul; 157: 104826.
59. Elfiky A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci* 2020; 253: 117592. (<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>).
60. Trial. Pub. MedPMID. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334928>). [accessed 26 April 2020].
61. Kain T, Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. *Crit Care* 2019 Oct; 30;23(1):337.
62. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region (2020). [accessed 20 March 2020].
63. Guo W, Weng H, Bai H, Liu J, Wei XN, Zhou K, et al. Quick community survey on the impact of COVID-19 outbreak for the healthcare of people living with HIV. *Chin J Epidemiol* 2020; 41: 663-67.
64. Shiao S, Krause KD, Valera P, Swaminathan S, Halkitis P. The burden of COVID-19 in people living with HIV: a syndemic perspective. *AIDS and Behaviour* 2020 April 18. (<https://doi.org/10.1007/s10461-020-02871-9>).
- Hongbo Jiang, Yi Zhou, Weiming Tang. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV* 2020 April 6. ([https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30105-3)).