

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Isabel Fernandez Magalhães**  
**Raphaela Giovanna De Gerone Cavassa**

**INFLUÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE G (HGV) EM PACIENTES PORTADORES  
DE HIV**

**São Paulo**  
**2022**

**Isabel Fernandez Magalhães**  
**Raphaela Giovanna De Gerone Cavassa**

**INFLUÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE G (HGV) EM PACIENTES PORTADORES  
DE HIV**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

**São Paulo**

**2022**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Magalhães, Isabel Fernandez

Influência do vírus da hepatite G (HGV) em pacientes portadores de HIV / Isabel Fernandez Magalhães, Raphaela Giovanna de Gerone Cavassa. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

61 p.

Orientação de Ronni Rômulo Novaes e Brito.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. HIV 2. Síndrome de imunodeficiência adquirida 3. Terapia antirretroviral de alta atividade 4. Vírus GB C I. Cavassa, Raphaela Giovanna de Gerone II. Brito, Ronni Rômulo Novaes e III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.3623

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer inicialmente ao corpo docente do Centro Universitário São Camilo, principalmente ao nosso orientador, Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, que aceitou esse desafio e nos incentivou até o fim a insistirmos e entregarmos um trabalho com maestria. A coordenadora do curso de biomedicina, Dra. Renata Cristina Pardos Baida Andreoli que sempre esteve presente de forma atenciosa e carinhosa conosco tirando todas e quaisquer dúvidas que tínhamos.

Agradeço também à instituição onde realizo meu estágio obrigatório, o Instituto de Criminalística de São Paulo, onde tive o imenso prazer de conhecer pessoas que me apoiaram do início ao fim dessa jornada, que se mantiveram ao meu lado e me orientaram da melhor forma possível em relação a diversos aspectos, principalmente em relação ao trabalho de conclusão de curso. Agradeço especialmente aos membros do instituto, os peritos Marcos Fernando Franco, Luciana Pantoja, Silvana e Renato, que se interessaram pelo meu trabalho, me ajudaram e incentivaram, além de serem ótimos amigos e deixarem meus dias mais leves. No mesmo local tive o privilégio de conhecer a Raquel, que estagiou comigo e pôde me dar diversos conselhos sobre o TCC e a graduação, e que se tornou uma grande amiga que espero levar comigo ao longo da minha vida.

A minha família, não poderia deixar registrado a minha gratidão eterna aos meus pais, Valmir e Soraia, que com muito esforço, permitiram que eu seguisse meu sonho na área da saúde, que sempre me apoiaram incondicionalmente na minha vida profissional e nunca saíram do meu lado, não importando o meu humor no dia, aturando meus surtos de felicidade e desespero, me orientando sempre de todas as formas possíveis a continuar e dar o meu melhor. Dedico aos dois, todas as minhas realizações já feitas e as futuras e também a eles, meu mais sincero amor e carinho do fundo do meu coração. Minhas primas, Sofia e Pietra, também foram essenciais em toda essa jornada, sem elas, não levaria as coisas com a calma e bom humor que consegui, sendo um ombro para chorar ou uma boa companhia para rir, sempre estiveram comigo ao longo de toda a minha graduação.

E por fim, não poderia deixar de agradecer a minha dupla de todo o curso, Raphaela, que desde 2019 não deixou de me apoiar um segundo sequer, com a nossa conexão incomparável superamos juntas inúmeros desafios ao longo do curso, sempre apoiando uma a outra de forma inigualável. Sem ela muitas das minhas realizações não teriam sido possíveis e sem ela, minha paz de espírito ao longo do curso teria ido embora há muito tempo. Obrigada pela nossa conexão, pela nossa amizade, pela sua paciência comigo, pelas risadas, pelos desabafos, obrigada por ser você e que esse seja só mais um dos muitos desafios que conseguiremos concluir juntas.

Isabel Fernandez Magalhães

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus e a todos que me acompanharam nessa jornada para que eu seguisse meu coração e achasse de fato meu lugar de formação. Nesses 4 anos aprendi o quanto que as coisas acontecem no momento certo, mesmo que não entendemos no momento.

Agradeço meus pais, Regina e Roberto, por todo esforço e parceria até aqui. Obrigada por sempre me apoiarem e sempre se importarem com o caminho que eu realmente gostaria de seguir, sem me impor ou obrigar a nada. É o maior aprendizado que tive sobre respeito e criação. Obrigada por torcerem por mim, e por fazer com que os meus quatro anos fossem a melhor experiência até então. Sempre rodeada de muito amor, acolhimento, e apoio. Amo vocês infinitamente.

A minha irmã, Roberta, que junto com a minha avó, Dorina, compõe a tríade de mulheres fortes, respeitadas e independentes que me criou e me ajudou a chegar onde cheguei. Sei que para estar aqui, elas tiveram que trilhar o caminho pra mim e me preparar para tal.

Aos meus amigos, principalmente aos de longa data, que acompanham mais esse novo capítulo da minha vida. Aos novos, obrigada por me acompanharem também e acrescentarem na minha jornada. A vida é uma eterna troca. Que bom podermos nos permitir a isso.

Ao corpo docente da São Camilo, desde o professor da minha primeira aula do primeiro semestre até minha banca de TCC, meu muito obrigada. Não só pelas aulas mas pelas inúmeras conversas e entendimentos que tivemos no meio da pandemia. À Profª Renata Baida, que compõe uma coordenação totalmente acessível aos alunos, que se propõe a ouvir, entender e ajudar. Isso é o diferencial quando alunos vêm de outras faculdades totalmente desacreditados que possam ser ouvidos, como eu. Ao Prof. Ronni, que aceitou a tarefa de orientador do nosso TCC. Um orientador presente, sério e prestativo às nossas dúvidas e inúmeros rascunhos do trabalho.

E por fim, a minha dupla, Isabel, pelos 4 anos juntas, desde a primeira prova de Anatomia prática. A razão da minha emoção e meu equilíbrio ao longo da nossa formação, sempre juntas, nos apoiando, e passando pelas mesmas situações na mesma época. Que bom ter te encontrado Bel. Nossa formação acaba aqui mas nossa amizade só está começando. Amo você, muito.

*“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.” - Leonardo Da Vinci*

Raphaela Giovanna De Gerone Cavassa

## RESUMO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) gera uma doença, a AIDS (Síndrome da imunodeficiência adquirida), que em 22 de dezembro de 1986 foi incluída na relação de agravos de notificação compulsória. Considerando-se, mais tarde, o vírus causador de uma pandemia com milhares de óbitos ao redor do mundo. Dentre todo o alarde, tratamento com antirretrovirais, propagandas para proteção em relação sexual, em 1998, foi divulgado uma pesquisa que correlacionava, de maneira positiva, dois vírus: o HIV e Vírus da Hepatite G (HGV). O HGV foi descoberto a partir de um estudo iniciado em 1967, quando inoculado em macacos, amostras de soro obtidas de um cientista que se auto inoculou com diferentes cepas de hepatite. Por não trazer alterações fisiológicas, muito se questiona sobre o uso do termo 'hepatite' em seu nome. No entanto, pouco tempo se passou desde o progresso no conhecimento das causas, biologia e infecção do HGV que vêm conquistando protagonismo quando associado ao HIV. Juntos, a coinfeção apresenta resultados positivos quanto evitar a progressão do HIV para a AIDS, por diversos mecanismos, como alteração de receptores de CD4, alteração de produção de quimiocinas, alterando produção de linfócitos. Notou-se que, o HGV em associação com HIV, regride a progressão do portador de HIV para a AIDS, mantendo os níveis de células TCD4 estáveis, e também, auxilia em tratamento com antirretrovirais. Considerando os elementos nesta revisão de literatura realizada, acredita-se que a associação do HIV e HGV seja benéfica, mas que também evidencia a necessidade de novos dados acerca do assunto para maior entendimento da coinfeção, assim auxiliando as buscas para uma menor progressão da doença, estabilidade do número de óbitos, e melhor expectativa de vida para os portadores de HIV.

**Palavras-chaves:** HIV; HAART; HGV; GBV-C; AIDS; Hepatite G.

## **ABSTRACT**

Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) generates a disease, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), which on December 22, 1986 was included in the list of notifiable diseases. Considering, later, the virus causing a pandemic with thousands of deaths around the world. Among all the fuss, antiretroviral treatment, advertisements for protection in sexual intercourse, in 1998, a research was published that positively correlated two viruses: HIV and Hepatitis G Virus (HGV). HGV was discovered from a study started in 1967, when it was inoculated into monkeys, serum samples obtained from a scientist who inoculated himself with different strains of hepatitis. Because it does not bring physiological changes, much is questioned about the use of the term 'hepatitis' in its name. However, little time has passed since the progress in understanding the causes, biology and infection of HGV that have gained prominence when associated with HIV. Together, co-infection presents positive results in terms of preventing the progression of HIV to AIDS, through several mechanisms, such as alteration of CD4 receptors, alteration of chemokine production, altering production of lymphocytes. It was noted that HGV in association with HIV, regresses the progression of HIV carriers to AIDS, keeping the levels of TCD4 cells stable, and also helps in treatment with antiretrovirals. Considering the elements in this literature review, it is believed that the association of HIV and HGV is beneficial, but that it also highlights the need for new data on the subject for a better understanding of coinfection, thus helping the search for a lower progression of the disease, stability in the number of deaths, and better life expectancy for HIV carriers.

**Keywords:** HIV; HAART; HGV; GBV-C; AIDS; G hepatitis.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida  
AUG – Sequência de Adenina Uracila e Guanina  
CCR5 – Receptor de quimiocina tipo 5  
CXCR4 – Receptor de quimiocina CXC tipo 4  
CD3 – Linfócitos CD3  
CD4 – Linfócitos CD4  
CYS-993 – Cisteína na posição 993  
DNA - Ácido desoxirribonucleico  
GBV-C – George Baker Vírus C  
GP120 – Glicoproteína 120 do envelope de HIV  
GP41 – Glicoproteína 41 do envelope de HIV  
GP160 – Glicoproteína 160 do envelope de HIV  
HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Ativa  
HAV – Vírus da Hepatite A  
HBV – Vírus da Hepatite B  
HCV – Vírus da Hepatite C  
HDV – Vírus da Hepatite D  
HDL – Lipoproteína de alta densidade  
HEV - Vírus da Hepatite E  
HGV – Vírus da Hepatite G  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
HIV-2 – Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2  
IF – Inibidores de fusão  
IN - integrase  
INI – Inibidores da Integrase  
ITRN – Inibidor da transcriptase reversa  
LDL – Lipoproteína de baixa densidade  
NS2 – Proteína não estrutural 2  
NS3 – Proteína não estrutural 3  
NS4B – Proteína não estrutural 4B  
NS4A – Proteína não estrutural 4A



NTR – Região não traduzida

ORF – Fase de leitura aberta

PCR – Reação em cadeia da polimerase

Poli-U – RNA com uracila como base

P7 – Proteína 7

P24 – Proteína 24

P6 – Proteína 6

P17 – Proteína 17

PR - protease

RT-PCR – Transcrição reversa- reação em cadeia da polimerase

SDF-1 - ligante do receptor CXCR4, fator-1 derivado de estroma.

TAT - Transativador transcricional

TARV – Terapia anti-retroviral

TR - transcriptase reversa

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>17</b>
4.1	O Fígado.....	17
4.1.2	Hepatites virais.....	17
4.1.2.1	Hepatite G.....	18
4.1.2.2	Estrutura genômica e morfológica do HGV.....	20
4.1.2.3	Linfotropismo do HGV .....	23
4.1.2.4	Replicação do HGV.....	25
4.1.2.5	Marcadores do HGV.....	25
4.1.2.6	Formas de contágio e epidemiologia.....	26
4.1.2.7	Sinais, sintomas e tratamento do HGV.....	28
4.2	O HIV.....	29
4.2.1	A descoberta.....	29
4.2.2	Estrutura genômica e morfológica do HIV.....	30
4.2.3	A replicação do HIV.....	30
4.2.4	Formas de contágio e epidemiologia.....	33
4.2.5	Marcadores do HIV.....	34
4.2.6	Sinais, sintomas e tratamento do HIV.....	35
4.2.7	AIDS.....	37
4.3	Interações do HGV com o HIV.....	38

4.3.1 Alteração na expressão de CCR5 e CXCR4.....	38
4.3.2 Inibição da replicação do HIV por proteínas do HGV.....	40
4.3.3 Aumento na produção de IFN induzido pelo HGV.....	40
4.3.4 Células Th1, Th2 e o HGV.....	41
4.3.5 HGV e expressão do receptor FAS.....	42
4.3.6 HGV e ativação das células do sistema imune.....	42
4.3.7 HAART e o HGV.....	43
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Hepatite é o nome dado a doença responsável pela inflamação do fígado, podendo ser causada por doenças metabólicas, autoimunes, abuso de álcool, substâncias tóxicas, e agentes infecciosos como vírus, bactérias e fungos. Dentre estas causas, as mais comuns são causadas por vírus, de diferentes classificações, mas que possuem em comum a preferência em acometer e se proliferarem no fígado, chamado de hepatotropismo (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Os vírus reconhecidos como agentes etiológicos das hepatites virais são: HAV (vírus da Hepatite A), HBV (Vírus da Hepatite B), HCV (Hepatite C), HDV (Hepatite D), HEV (Vírus da Hepatite E) e HGV (Vírus da Hepatite G) (ZUCKERMAN, 1996).

Especificamente o vírus da Hepatite G, o HGV, foi descoberto em um experimento realizado por Deinhardt e colaboradores no ano de 1966. Após o cientista e cirurgião Herbert George Baker se auto inocular com diversas cepas de hepatite, Deinhardt obteve o soro de Baker no terceiro dia da hepatite aguda. O soro foi posteriormente introduzido em macacos a fim de avaliar a resposta do HAV e HBV. Deinhardt, junto com a sua equipe, analisaram a resposta dos macacos perante a inoculação com as cepas de hepatite, e deste estudo, o vírus da hepatite G foi descoberto e isolado do material estudado (DEINHARDT *et al.*, 1967). O vírus da Hepatite G pertence à família *Flaviviridae*, junto com o vírus da Hepatite C. Cinco genomas do HGV foram descobertos e descritos em pesquisa, presentes em diferentes continentes (OKAMOTO *et al.*, 1997).

A transmissão da hepatite G pode ocorrer por transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis, relações sexuais sem proteção e transmissão via placentária. Sua replicação ocorre mais frequentemente na medula óssea e no baço, se replicando de forma mais branda em células do sangue periférico ou linfonodos. Estudos também comprovam que os tipos celulares em que o HGV se replica são em células B e monócitos/macrófagos, podendo aparecer também em replicação nas células T dos linfonodos (FOGEDA *et al.*, 1999; XIANG *et al.*, 2000).

O material genético deste vírus é composto por RNA de fita simples, com polaridade positiva. Além disso, codifica proteínas E1 e E2, que são proteínas

estruturais contidas em seu envelope, e codifica também as proteínas não estruturais (MARMOR *et al.*, 2006).

Confirmações científicas de Hwang *et al.* (1999) e Yang *et al.* (2006), demonstraram que o anticorpo anti-E2 é um marcador presente quando o HGV é eliminado pelo sistema imunológico. Entretanto, por mais que seja chamado de 'Hepatite G', pois inicialmente acreditava-se que o HGV era o causador da hepatite, o vírus se torna assintomático quando entra em contato com o organismo humano. Após estudos realizados e publicados sobre a relação do vírus com hepatotropismo (preferência em se proliferar nos hepatócitos) e com a doença da hepatite, foi comprovado que o vírus não exerce efeito patológico no fígado (KOBAYASHI *et al.*, 1999; TUCKER *et al.*, 2000).

Os pacientes que contraem o HGV, em grande maioria, são assintomáticos. Porém, em casos específicos, sinais e sintomas parecidos com hepatites do tipo subclínico podem ocorrer, como náusea, fadiga. Sem quadros de icterícia e com pequenas ou nulas alterações nas aminotransferases (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2009).

No que se refere ao HIV, os Estados Unidos da América apresentaram, em 1981, grande número de homossexuais entre 15 a 24 anos com infecções do tipo oportunistas e outras doenças incomuns (SHARP; HAHN, 2011), o que levou o vírus da imunodeficiência humana (HIV) a ser reconhecido como um microrganismo desencadeador de uma nova doença. O HIV é transmitido por meio de relações sexuais desprotegidas com uma pessoa que já seja soropositiva, isto é, um indivíduo que já tenha o HIV, e pelo compartilhamento de objetos perfuro cortantes contaminados, como agulhas, alicates, etc. A transmissão também pode ocorrer de forma vertical, de uma mãe soropositiva sem tratamento, para o filho durante a gestação, parto ou amamentação (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2016).

O HIV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Lentivirus*. Sua morfologia apresenta capsídeo de simetria cúbica que armazena o genoma viral formado por duas moléculas de RNA fita simples cuja principal habilidade é ser capaz de transcrever o seu genoma de RNA em uma molécula de DNA dupla

fita, originando assim, uma integração entre genomas, do vírus ao cromossomo da célula hospedeira. Esse processo emprega uma enzima denominada DNA polimerase dependente de RNA, a transcriptase reversa (TURNER; SUMMERS, 1999; FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010).

O HIV provoca redução imunológica crônica de comportamento progressivo, que causa o decréscimo nos níveis dos linfócitos TCD4, os quais, atuam como células auxiliares para diversas células do sistema imunológico com a finalidade de iniciar uma resposta defensiva mais específica contra agente agressor exógeno. Porém, devido a redução nos níveis de linfócitos TCD4, as defesas do organismo ficam precárias, deixando o corpo do hospedeiro cada vez mais suscetível à infecções oportunistas, pioras de doenças pré-existentes e a longo ou curto prazo, de acordo com o grau de progressão da doença, chega a ocasionar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (CANINI *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, o estudo da correlação entre o HGV e HIV vem crescendo. Diversos estudos demonstraram uma sobrevivência benéfica dos pacientes que são co-infectados pelos dois vírus quando comparados aos que apenas se contaminaram com HIV-1 (MAIDANA; SABINO; KALAS, 2005). Um artigo de Williams e colaboradores (WILLIAMS *et al.*, 2004), apontou que cinco anos após a soroconversão dos pacientes em estudo, os mesmos estavam mais propensos a morrerem quando contaminados apenas pelo HIV-1 do que quando contaminados com ambos os vírus. Entretanto, este resultado não foi demonstrado em 12 a 18 meses de soroconversão. Isso pode vir a explicar o motivo do qual, na literatura, alguns estudos negam os efeitos protetivos do HGV sob o HIV-1 (MAIDANA; SABINO; KALLAS, 2005).

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo principal deste trabalho é associar, analisar, compreender e debater os mecanismos da coinfeção do HGV e HIV em pacientes ao longo dos últimos anos e indicar os possíveis benefícios dessa interação.

### 3 METODOLOGIA

Este trabalho de conclusão de curso trata-se de um estudo por revisão bibliográfica de caráter descritivo, sobre a co-infecção de HIV e HGV e os benefícios que essa associação pode resultar em controlar os efeitos e progressão da AIDS. O levantamento das informações utilizadas neste trabalho foi realizado por meio de artigos científicos, teses de doutorado e mestrado, e achados em livros acadêmicos selecionados pela principal questão de interesse deste trabalho.

Os artigos científicos usados como base para o desenvolvimento do trabalho foram pesquisados em sites de bases de dados de relevância dentro da área da saúde, como: 'Scientific Electronic Library Online' (SciELO), Google Acadêmico, Sistema Integrado de Bibliotecas Pedro Inocente Radrizzani, e PubMed. Foram utilizadas referências com a data de publicação até 2022 dos seguintes tópicos: hepatites virais, HIV, co-infecção HIV e HGV, GBV-C, HGV. Foram cerca de 130 artigos usados neste trabalho. Os artigos foram escolhidos visando analisar a coinfeção com ambos os vírus e pesquisas sobre a estrutura, história e epidemiologia do HGV e HIV. Os critérios de exclusão foram artigos que tinham como função avaliar o HGV em associação com outras doenças, como por exemplo, Hepatite C, Ebola, entre outros.

Os livros usados como base para o desenvolvimento foram encontrados online, como e-Books.



## **4 DESENVOLVIMENTO**

### **4.1 O FÍGADO**

O fígado é o maior órgão do corpo humano, pesando em torno de 1,5 kg. Está localizado no hipocôndrio direito, e está protegido pelos arcos costais direitos (WIPPEL, 1994). Este órgão recebe seus suprimentos através do sangue pela artéria hepática enquanto recebe também pela veia porta. Mais de dois terços do seu peso está relacionado com os hepatócitos, que são as células de grande maioria. Além dessas células, encontramos Células de Kupffer (responsáveis pela fagocitose) e Células de Ito (reservam substâncias lipídicas) (FREITAS, 2005).

O fígado é um órgão indispensável para o metabolismo de macronutrientes como carboidratos, lipídeos e proteínas, além de auxiliar na excreção e deterioração de hormônios. É responsável pelo armazenamento de substâncias, assim como auxílio na formação e secreção da bile. Beneficia, também, o sistema imune e eliminação de fármacos e drogas (SCHINONI, 2008).

Processos infecciosos (parasitos, vírus e bactérias), neoplasias, doenças metabólicas, autoimunes, vasculares e alterações por motivos toxicológicos e medicamentosos podem atingir a região do fígado e das vias biliares (WIPPEL, 1994). Mundialmente, as infecções virais são responsáveis por grande parte dos casos de doença hepática (LICHTENFELS; SANTOS; FERNANDES, 2004). Quando alterações hepáticas pelos motivos citados anteriormente ocorrem, podem designar uma inflamação do fígado, chamada de hepatite (SILVA; LIMA; SILVA, 2003).

#### **4.1.2 Hepatites Virais**

As hepatites virais são doenças incitadas por agentes etiológicos, com tropismo pelo tecido hepático, nas quais apresentam diferentes características epidemiológicas e laboratoriais (BRASIL, 2008). De 1999 a 2019, foram mais de 600.000 casos notificados sobre hepatites virais no Brasil. Essas infecções no fígado causadas por

microrganismos são responsáveis por aproximadamente 1.4 milhões de mortes por ano mundialmente, seja por infecções agudas, cirrose ou câncer hepático (BRASIL, 2020).

Os sintomas podem se apresentar de maneira leve, moderada ou grave, dependendo do agente etiológico. Podem-se apresentar sinais e sintomas como: cansaço, mal-estar, enjoo, febre, icterícia, mas na maioria das vezes, são consideradas infecções silenciosas, podendo ser, a falta de sintomas, justificada pela grande reserva funcional no fígado (BRASIL, 2020).

Atualmente, existem cinco principais tipos de hepatites virais: Hepatite A, B, C, D e E (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2019). Em 1995 foi descoberto um sexto tipo, a Hepatite G.

#### 4.1.2.1 Hepatite G

Em 1966 o cirurgião dentista Herbert George Baker inoculou-se com o vírus da hepatite A e B a fim de analisar com mais detalhes sobre outros tipos de hepatites. Nesta época, era de interesse identificar outros vírus da doença pela quantidade de casos que surgiram de hepatite crônica sem evidência de terem sido provocadas por algum vírus até então conhecido, sendo denominados como hepatites não-A, não-B, não-C, não-D e não-E (BRADLEY *et al.*, 1983). No mesmo ano, Baker faleceu em quadro de hepatite aguda, com quadro de icterícia e atividade enzimática alterada (FEINSTONE *et al.*, 1975).

Em 1967, outro cientista, Dienhardt, obteve o soro de Baker no seu terceiro dia de quadro agudo de hepatite. Dienhardt então, junto com seus colaboradores, inocularam o soro estudado em *Saguinus labiatus*, um tipo de macaco (DEINHARDT *et al.*, 1967). Vinte e cinco anos depois do início do estudo de Dienhardt, cientistas do Abbott Laboratories recomeçaram os experimentos com objetivo de melhorar o reconhecimento viral qualitativo. Verificou-se que nos animais utilizados no estudo foram encontrados os genomas virais de HBV e HCV se multiplicando, porém, apenas o vírus da Hepatite B desenvolvia hepatite nos macacos em estudo (STAPLETON *et al.*, 2010).

Após a análise dos cientistas do Abbott sobre a Hepatite B causando alterações fisiológicas nos macacos, utilizando *primers* para amplificar sequências virais em amostras para experimentos, novo vírus foi encontrado e denominado “GBV-C” (SIMONS *et al.*, 1995). O termo “GBV-C” inicialmente utilizado, se dá pelas iniciais de George H. Barker, o cirurgião dentista que se auto inoculou com as cepas de hepatite para seu experimento.

Na mesma época do desenvolvimento da pesquisa com o grupo da Abbott, um outro grupo de pesquisa do laboratório Genelabs, identificou novas sequências de vírus de RNA no soro de humanos com hepatite não-A e não-B, e identificou como o vírus da hepatite G (HGV) (LINNEN *et al.*, 1996). Porém, após análise das sequências genômicas do HGV e do “GBV-C” concluiu-se que ambos eram isolados da mesma espécie de vírus enquanto apenas os genomas de HAV e HBV eram distintos. Dessa maneira, o vírus da Hepatite G foi então classificado, pertencendo à família *Flaviviridae*, do gênero *Pegivirus*. (KIM; FRY, 1997; LEARY *et al.*, 1996; MUERHOFF *et al.*, 1995).

Por mais que o nome patológico ‘Hepatite G’ exista, os cientistas Dickens Theodore e Lemon propuseram, após estudos epidemiológicos publicados, que o vírus seja chamado de ‘flavivírus órfão humano’. Os cientistas justificam que o HGV não causa alterações grandiosas a ponto de ser agrupado nos grupos de hepatite. O termo “GBV-C”, nomeado em homenagem ao cirurgião dentista, relacionado com a hepatite, também foi criticado por ambos os cientistas, pois afirmam que o cirurgião Barker não apresentou um quadro de hepatite causado pelo HGV (THEODORE; LEMON, 1997).

Porém, em 1996, Heringlake e colaboradores, sugeriram que apesar da infecção pelo HGV ser em maioria dos casos assintomática, quadros de doença hepática crônica e hepatite grave, podem sim ocorrer.

Mais tarde, pesquisas publicadas como a de Alter e colaboradores, em 1997, falharam em comprovar que HGV está associado a quadros patológicos, após estudos realizados com pacientes saudáveis, sem alterações bioquímicas, no Japão, França e Alemanha. Neste estudo, Alter relata que o HGV está raramente associado à

hepatite adquirida e que apenas 9% dos casos de hepatite aguda classificadas como não A, B, ou C, foram positivas para HGV. E nos poucos casos que o HGV foi positivo nos pacientes em estudo, a hepatite aguda foi resolvida enquanto que a infecção por HGV persistiu (ALTER, 1997).

#### 4.1.2.2 Estrutura genômica e morfológica do HGV

O HGV possui genoma de RNA fita simples, com polaridade positiva, servindo como RNA mensageiro e contendo 9400 nucleotídeos (LINNEN *et al.*, 1996). Após a codificação e amplificação do genoma, os cientistas se atentaram à evolução do vírus, onde puderam identificar pelo menos quatro genótipos diferentes, que são relacionados aos locais geográficos onde foram encontrados (SMITH *et al.*, 2000).

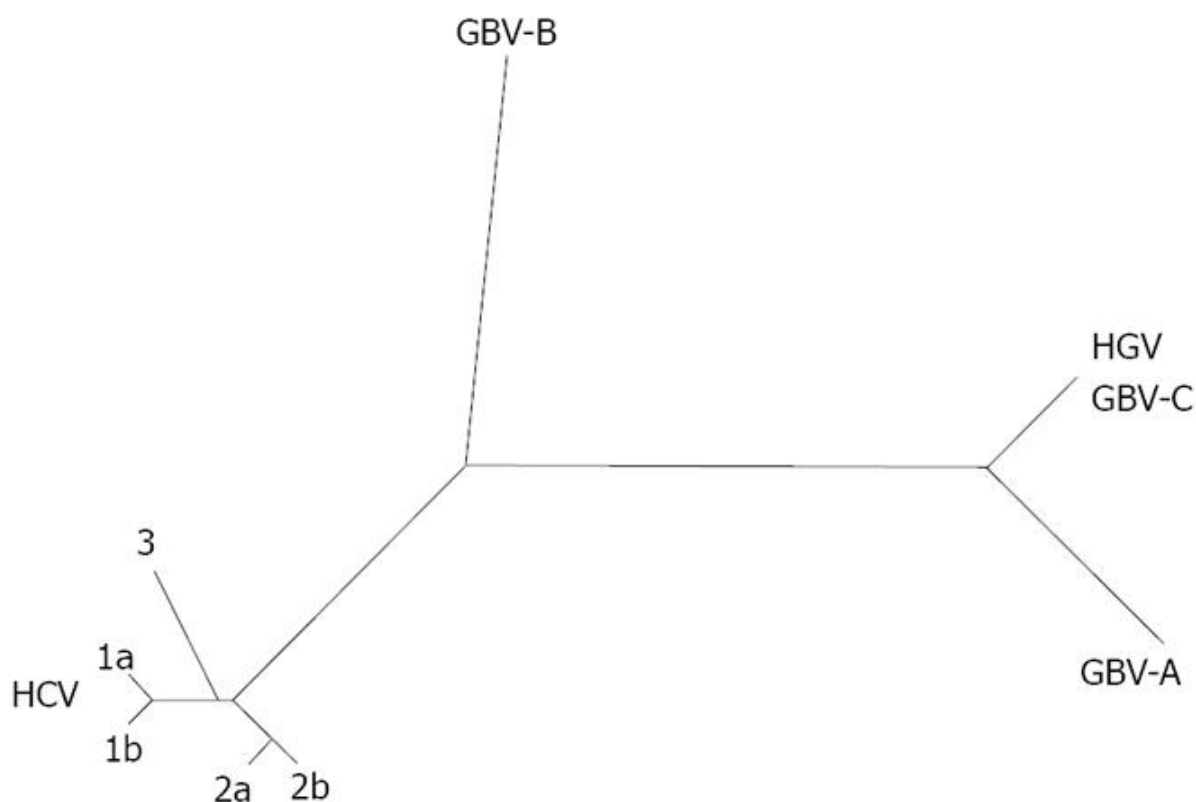
O HGV, assim como outros membros da família *Flaviviridae*, possui RNA com única ORF que codifica uma poliproteína multifuncional que é clivada co- e pós-traducionalmente em proteínas virais estruturais e não estruturais (BIRKENMEYER *et al.*, 1998; CHOO *et al.*, 1991; KIM; FRY, 1997; LEARY *et al.*, 1996; MUERHOFF *et al.*, 1995).

As proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4B, NS5 e NS5B são proteínas com funções de protease (que quebram ligações peptídicas), helicase (que atua abrindo a dupla hélice do DNA), e RNA-polimerase dependente de RNA (PESSOA *et al.*, 1998). Essas proteínas não estruturais são clivadas por peptidases de sinal celular, e a clivagem de NS2–NS3 é realizada pela autoprotease NS2–NS3. No caso do HCV, o vírus da Hepatite C, uma autoprotease NS2–NS3 catalisa a clivagem de NS2–NS3 e com base na conservação de dois aminoácidos essenciais (His-952 e Cys-993), acredita-se que a clivagem de NS2–NS3 mediada por NS2 também ocorra no HGV. As proteínas NS restantes são clivadas pelo complexo protease NS3–NS4A (EPSTEIN *et al.*, 2010; MAJOR; FEINSTONE, 1997; MOHR; STAPLETON, 2009; MORADPOUR; PENIM, RICE, 2007; ROBERTSON, 2001).

Em estudo divulgado, o HGV mostrou ser semelhante ao HCV. Essas semelhanças ocorrem principalmente com a região onde há a presença dos genes

estruturais, que estão na extremidade 5', e a presença dos genes não estruturais que estão na extremidade 3' (KIM; FRY, 1997) (Figura 1).

**Figura 1 - Afinidade de HCV e GBV-C (HGV).**



Fonte: ROBERTSON BH, 2004.

Nota: O vírus GBV-C (HGV), assim como o GBV-A e GBV-B e HCV pertencem à família *Flaviviridae*, apresentando-se semelhanças entre eles como a organização dos genomas.

Embora o HCV e HGV tenham uma organização genômica semelhante e uma estrutura proteica prevista, existem diferenças importantes. O HGV apresenta um elemento IRES (sítio de ligação com o ribossomo) no NTR 5' (região não traduzida), que auxilia a tradução do RNA. No caso do HCV, o elemento IRES é do tipo 3, enquanto o elemento IRES em HGV é do tipo 4 (KIEFT, 2008). Porém, outros estudos sugerem que o IRES de HGV não está em conformidade com nenhuma classe IRES reconhecida na literatura (BAKHSHESH *et al.*, 2008).

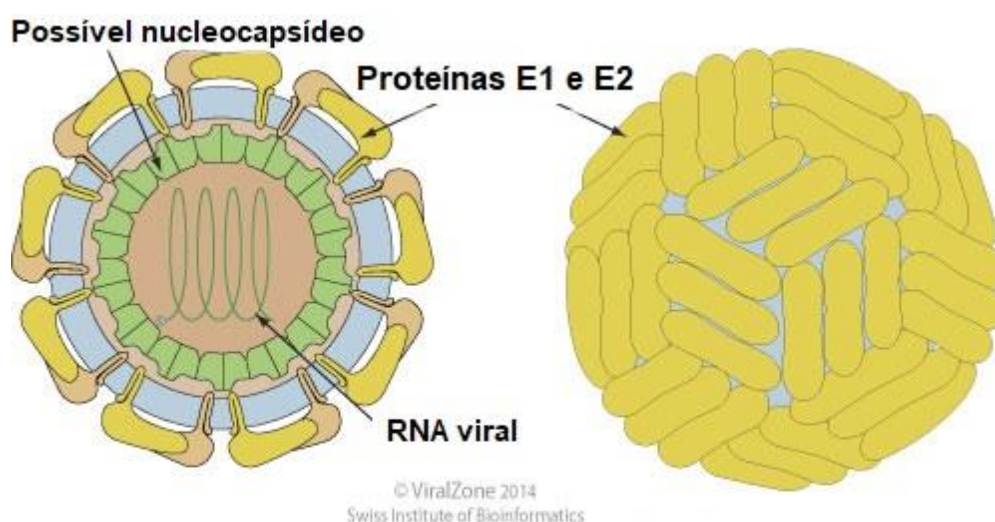
As NTRs 5' de isolados de HCV têm aproximadamente 340 nt de comprimento, e o IRES ali contido, direciona a tradução de uma proteína central. Ao contrário, prevê-

se que as NTRs 5' para HGV sejam mais longas do que as do HCV, com base em estudos de tradução *in vitro* que demonstraram que o AUG na posição 556 de HGV foi o códon que iniciou a tradução (SIMONS *et al.*, 1996). Dessa forma, alguns isolados de HGV não parecem codificar proteína central e proteína C, que produz o núcleo/nucleocapsídeo (KIM & FRY, 1997; LEARY *et al.*, 1996; XIANG *et al.*, 1998). Porém, a caracterização biofísica de partículas de HGV iniciou a discussão sobre possivelmente o vírus ter um nucleocapsídeo (XIANG *et al.*, 1998). Sendo assim, a hipótese de que o vírus utiliza uma proteína celular para servir como a proteína do nucleocapsídeo, foi sugerida. (THEODORE; LEMON, 1997).

Outra diferença entre o HGV e HCV ocorre na extensão da glicosilação das duas proteínas do envelope, chamadas de E1 e E2. O HCV é o mais fortemente glicosilado, uma vez que a proporção de E2 glicosilada é muito menor no HGV (MOHR; STAPLETON, 2009).

O HGV codifica duas glicoproteínas que formam as proteínas E1 e E2 no envelope do vírus (LEARY *et al.*, 1996). As proteínas E1 e E2 não se aloca em uma região variável, como no caso do HCV e por este motivo que há persistência da viremia do HGV baixa (SIMONS; DESAI; MUSHAHWAR, 2000) (Figura 2).

**Figura 2 – Ilustração estrutural do HGV.**



**Nota:** O HGV com suas proteínas estruturais E1 e E2 indicadas na figura á direita. Á esquerda temos o esquema do HGV com seu material genético e o seu possível (ainda em estudos) nucleocapsídeo.

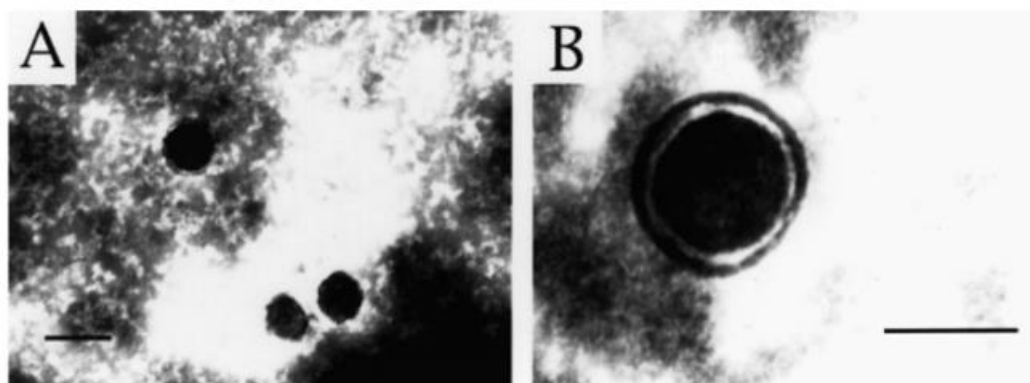
Acredita-se que a proteína P7 do HCV seja importante para a montagem e liberação do vírus (SAKAI *et al.*, 2003; LINDENBACH; RICE, 2005) mas não se sabe se o HGV possui uma proteína correspondente. A 3' NTR de HCV contém poli-U (RNA onde todos os nucleotídeos têm uracila como base), enquanto HGV não apresenta essa região (BIRKENMEYER *et al.*, 1998; KIM & FRY, 1997; LEARY *et al.*, 1996; MUERHOFF *et al.*, 1995).

#### 4.1.2.3 Linfotropismo do HGV

Uma associação do HGV com os lipídios no soro pode auxiliar a entrada do vírus nas células pela ligação com os receptores de lipoproteína de baixa densidade (XIANG *et al.*, 1998). Em termos de replicação, o RNA do HGV foi encontrado no fígado e em alguns estudos, nos hepatócitos (SAITO *et al.*, 1997). Porém, um ano após o encontro do material genético nos hepatócitos, Mellor e colaboradores não conseguiram identificar o RNA em biópsias hepáticas, sugerindo que o HGV não fosse hepatotrópico (MELLOR *et al.*, 1998).

Em 2000, Radkowski e sua equipe verificaram que o material genético do vírus está predominantemente no plasma (RADKOWSKI *et al.*, 2000). E em outros estudos, como dos cientistas Xiang, Laskus e Tucker, foi descrito a presença do RNA de fita positiva e negativa do HGV em células mononucleares do sangue periférico, baço, medula óssea, demonstrando ser um vírus linfotrópico (XIANG *et al.*, 1998; TUCKER *et al.*, 2000; LASKUS *et al.*, 1998) (Figura 3).

**Figura 3 - Microscopia eletrônica do HGV.**



Fonte: XIANG, 1999.

**Nota:** Partículas virais purificadas por centrifugação no plasma de paciente infectado com HGV. Na imagem A, a amplificação foi de 50.000x e na imagem B, foi >50.000x. Escala de 50nm.

Dados obtidos durante o estudo da densidade flutuante de partículas de HGV em uma sacarose gradiente, mostraram o antes e depois do tratamento com o detergente não iônico Tween-80. Esses dados sugerem que existe um envelope lipídico no vírus cuja associação com outros lipídios reduz a formação de anticorpos (RESHETNYAK; KARLOVICH; ILCHENKO, 2008).

O HGV prolifera-se principalmente em linfócitos B e T (CD4 e CD8) e na medula óssea (KAO *et al.*, 1999). Até o atual momento, não há clareza na explicação da replicação do vírus e do porquê então, pode haver desenvolvimento de hepatite pelo HGV. Alguns estudos mostram que não há hepatotropismo em relação ao HGV. Estes estudos evidenciam níveis normais de aminotransferases, como de Sarrazin e colaboradores, que analisaram alterações de aminotransferases e identificaram que 45 de 52 participantes da pesquisa apresentaram alterações na quantificação destas aminotransferases sendo pacientes não portadores do HGV, e os outros sete participantes não apresentaram alterações (SARRAZIN *et al.*, 1997). Mas também, são encontrados estudos que apontam a detecção do HGV no tecido hepático (BERG *et al.*, 1999).



Fan e colaboradores então, em 1999, definiram em sua pesquisa que por mais que a presença do HGV no fígado possa ocorrer, ainda assim, o nível do material genético nos hepatócitos seria baixa em comparação ao soro (FAN *et al.*, 1999).

#### 4.1.2.4 Replicação do HGV

As proteínas estruturais do HGV como E1 e E2 se ligam aos receptores dos linfócitos. Existem estudos que levantam a hipótese que estes receptores são receptores de lipoproteínas de baixa densidade, os LDL, pois no plasma de pacientes infectados, o RNA do HGV pode estar associado a lipídios ou microvesículas vindos do exossomo (MURTHY, 1998). Ocorre então, a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula-alvo. O genoma de RNA do vírus é então liberado para dentro do linfócito (SIB, 2022).

O material genético do HGV é traduzido em uma poliproteína, que será clivada em proteínas estruturais e não estruturais. A replicação do material genético ocorre no retículo endoplasmático, fornecendo novos genomas da fita simples de polaridade positiva do HGV. O RNA do HGV replicado é recrutado para formação de novas partículas como E1, E2 e NS2 (SIB, 2022).

A montagem do vírus, assim como a montagem do envelope viral com as proteínas do envelope, ocorre no retículo endoplasmático, e será transportado para o aparelho de Golgi da célula, liberando os novos virions por exocitose (SIB, 2022).

#### 4.1.2.5 Marcadores do HGV

O melhor método atual para diagnosticar a presença do RNA do HGV, é realizado pelo método de RT-PCR. Os *primers* utilizados nesse processo são produzidos a partir da região que codifica o NS3 e NS5A pois nesta região há grande estabilidade (HWANG *et al.*, 1999).

A infecção pelo HGV induz produção de anticorpos contra a proteína estrutural E2 que duram por anos e impedem uma reinfecção (HWANG *et al.*, 1999). O anticorpo anti-E2 pode ser utilizado como marcador de infecção prévia, já que quando encontrado no soro dos seres humanos, o RNA viral do HGV não se torna mais presente (HWANG *et al.*, 1999). Uma vez que os anticorpos contra os epítomos do HGV são produzidos, a viremia no soro cessa em até 75% dos casos e geram-se anticorpos específicos para a proteína E2 (YANG *et al.*, 2006).

#### 4.1.2.6 Formas de contágio e epidemiologia

Indivíduos que frequentemente se expõem a componentes sanguíneos, como uso de drogas intravenosas, fatores de coagulação, entre outros componentes, possuem alto risco de adquirir o HGV (SIMONS; DESAI; MUSHAHWAR, 2000). Uma revisão de estudos mostrou que 14 a 38% de pessoas que sofrem esse tipo de exposição, contraem o vírus (FEUCHT *et al.*, 1997). Porém, uma em cada quatro pessoas que adquirem o vírus, sofre eliminação do mesmo pelo sistema imunológico (STAPLETON, 2003).

A viremia do HGV na população de portadores de HIV é alta, de 30 a 40% (DAWSON *et al.*, 1996). Em um estudo realizado na região Norte do Brasil, em 2017, a prevalência da coinfeção de HIV e HGV foi de 17% (DE MIRANDA *et al.*, 2017). Na região Sul do Brasil, essa prevalência foi de 21.7% (DA MOTA *et al.*, 2016). Com isso, levanta-se a hipótese que a via de transmissão sexual seja responsável pela presença do HGV em componentes sanguíneos disponibilizados para transfusão. A transmissão do vírus de forma sexual também é alta quando apresentado que a taxa de detecção do RNA do HGV em homossexuais chega a 63% e a de prostitutas chega a 24,8% (RUBIO, 1997).

O HGV pode ser transmitido verticalmente, ou seja, da mãe para o feto, quando no soro materno encontra-se o material do vírus entre 3 à 9 meses de gestação. (LEFRERE *et al.*, 2000). Em estudo realizado, foram observados 24 bebês nascidos de mães infectadas pelo HGV e o vírus foi identificado em 96% dos bebês. Porém, a

maioria dos bebês, não tiveram sinais e sintomas apresentados, sem alterações bioquímicas (HALASZ *et al.*, 1999).

Outra forma de contágio do vírus ocorre por transplantes hepáticos. A prevalência da viremia do HGV aumentou em 70% após transplantes (FRIED *et al.*, 1997). E até 30% dos pacientes que são submetidos a transplantes hepáticos, apresentaram viremia do HGV (ALTER, 1997). Em 1997, Dickens Theodore e colaboradores, observaram que as taxas de infecções do HGV anteriormente citadas (de até 30% positivos para HGV) são as mesmas quando analisadas em pacientes transplantados em razão da infecção ao vírus da Hepatite B e C. Explicando então que não houve relação do HGV e doença hepática terminal, já que esse vírus pode gerar monoinfecção ou ser encontrado em casos de transplantes por outros vírus (THEODORE; LEMON, 1997). A taxa do HGV em casos de transplante, ocorre pelas transfusões sanguíneas necessárias durante a cirurgia.

Nos Estados Unidos, de 18 a 20% das amostras de sangue disponíveis para doação estão infectadas por HGV (JARVIS *et al.*, 1996). No Brasil, em um estudo realizado em 2019 na região da Amazônia, foi observado uma prevalência de 9.5% do HGV em um total de 431 pacientes doadores de sangue (SLAVOV *et al.*, 2019). Porém, mesmo com a alta taxa de contaminação com o vírus, a *Food and Drug Administration* não determina necessário a testagem em triagem do HGV em doações.

Por mais que o cientista Heringlake tenha relatado que quadros mais sérios de hepatites possam acontecer pelo HGV, em 1996, os pesquisadores Kuroki e Sallie, estudaram um grupo controle relacionado à doença e não foi observado relação do HGV e hepatite fulminante (KUROKI *et al.*, 1996; SALLIE; SHAW; MUTIMER, 1996). Em 1997, Kanda, chegou à mesma conclusão de Kuroki e Sallie (KANDA *et al.*, 1997).

A taxa de detecção do HGV na população mundial chega próximo de um sexto da população mundial. Em estudo realizado em 2005, foi feita análise de 13.610 doadores de sangue ao redor do mundo, onde foi encontrado o RNA viral do HGV em 649 doadores (WIWANITKIT, 2005).

Com a descoberta do anti-E2 (IgG), os métodos detectáveis do HGV para análise e acompanhamento do vírus foram facilitados, sem depender somente da análise do RNA pela RT-PCR.

#### 4.1.2.7 Sinais, sintomas e tratamento do HGV

Atualmente, não existem muitas opções de tratamentos para o HGV, já que esse vírus se manifesta de maneira silenciosa. Por outro lado, atualmente na literatura científica, já existem alguns estudos que mostram que pacientes co-infectados com HGV e HCV, em tratamento com interferon  $\alpha$ -2a, tiveram a presença do HGV diminuída na circulação (MASUKO *et al.*, 1996).

Os pacientes que contraem o vírus podem ter como o final da doença: 1) RNA do HGV detectável pela PCR, mas sem alterações bioquímicas, 2) desaparecimento do material genético do HGV por surgimento do ANTI-E2, 3) presença detectável do RNA do HGV desenvolvendo uma hepatite crônica.

A hepatite pelo HGV manifesta padrões bioquímicos normais em 75% dos pacientes que contraem o vírus (ARICAN *et al.*, 2000). Até o momento, poucas pesquisas indicam alterações fisiológicas e bioquímicas pela infecção com o vírus. Porém, há evidências de alterações com fosfatase alcalina e  $\gamma$ -glutamil transpeptidase (COLOMBATTO *et al.*, 1996).

Por ser assintomática, na maioria das vezes, não manifesta nenhum vestígio, e o período agudo da doença ocorre entre 14 a 20 dias. Em humanos não portadores do HIV, o vírus pode persistir em até 8 anos e meio, sem evidência de sinais clínicos ou doenças (LEFRÈRE *et al.*, 1999). Em 2019, um estudo de prevalência do HGV em doadores de sangue no Sul do Brasil, realizado por Slavov e colaboradores, relatou que todos os pacientes portadores do vírus eram assintomáticos, mantendo então, a teoria vinda de Lefrère que a infecção por HGV em grande número de casos, é assintomática.

## 4.2 HIV

### 4.2.1 A descoberta

Após 30 anos da descoberta do HIV-1 e da infecção de mais de 75 milhões de pessoas, as hipóteses da origem do vírus começaram a ser divulgadas e investigadas.

Um grupo de pesquisadores da Universidade de Oxford, relatou que a origem do HIV teria começado em volta de 1920, em uma cidade da República Democrática do Congo, na África. Pelos diversos fatores econômicos e sociais do país, o vírus se disseminou facilmente para as cidades da África e mais tarde, para o resto do mundo, gerando uma das maiores pandemias que a história já noticiou (FARIA *et al.*, 2014).

Em 1999, Gao e colaboradores, levantaram a hipótese do HIV se originar a partir de um outro vírus, chamado de Vírus da imunodeficiência símia (SIV), que é encontrado no sistema imunológico de chimpanzés, e que a disseminação do HIV ocorreu durante o processo de caça e abatimento dos animais, e não pela ingestão da carne dos mesmos (GAO *et al.*, 1999). Daí em diante, os primeiros casos ocorreram, e se espalharam pelo mundo com a ajuda das guerras de independência que ocorriam na República Democrática do Congo.

A infecção de macacos para seres humanos com o HIV ocorreu diversas vezes, mas em uma delas, originou o tipo HIV-1 grupo M, que é o genótipo conhecido e causador dos milhões de casos atuais da doença. Foram analisadas as amostras de portadores de HIV, da República Democrática, entre os anos 1985 a 2010 para se investigar o caminho do vírus. Por métodos filogeográficos, os cientistas provaram que foi na República Democrática do Congo, mais precisamente na capital, chamada de Kinshasha, que o HIV começou a se dispersar para os seres humanos. Estudos e acompanhamentos foram feitos posteriormente comparando os diferentes genótipos encontrados em cidades próximas à República Democrática do Congo (FARIA *et al.*, 2014).

Há dois tipos de HIV que se desenvolveram de diferentes animais. O HIV-1, que é causador da pandemia e dos altos números da AIDS, que se originou dos chimpanzés. Enquanto existe também o HIV-2, que se originou no macaco-verde, sendo um vírus menos agressivo e que pode levar à AIDS de uma forma tardia, tendo cargas virais mais baixas (ROWLAND-JONES; WHITTLE, 2007). Neste trabalho, o maior enfoque será no HIV-1.

#### **4.2.2 Estrutura genômica e morfológica do HIV**

O HIV é membro da família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus* (ICTV, 2021). Sua estrutura contém partículas de nucleocapsídeo que são apresentadas em formas de cone. Como os outros vírus da família *Retroviridae*, o genoma do HIV, quando invade células humanas, é codificado pelo RNA sendo transcrito para o DNA pela transcriptase reversa, um tipo de DNA polimerase que depende de RNA. Assim então, podendo se associar com o cromossomo da célula hospedeira (TURNER; SUMMERS, 1999).

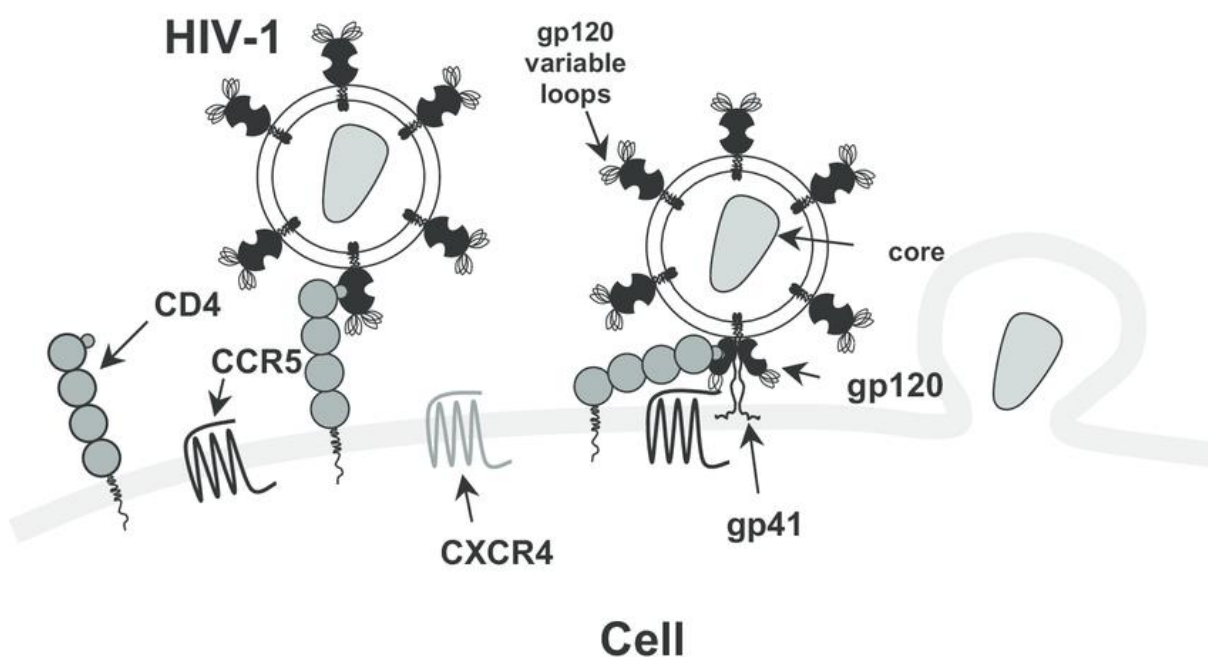
A estrutura do HIV-1 é formada por envelope lipoprotéico que se origina da membrana plasmática da célula hospedeira. Neste envelope, são contidas as glicoproteínas do vírus, chamadas de gp120, que são ligadas no vírus por uma outra glicoproteína que atravessa a membrana (glicoproteína transmembrana) chamada de GP41 (TURNER; SUMMERS, 1999). A matriz estrutural do HIV é formada pelo capsídeo viral (p24), nucleocapsídeo (p7) que envolve as cópias do material genético, p6, e as proteínas da matriz (p17). Dentro do capsídeo viral, encontramos componentes como transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR).

O material genético do HIV também codifica proteínas regulatórias que auxiliam no processo de replicação do vírus, como o Tat (transativador transcricional) e proteínas acessórias como Vpr, Nef, Vit e Vpu (FREED, 2001).

#### **4.2.3 A replicação do HIV**

O HIV-1 realiza sua replicação dentro de linfócitos TCD4 ou macrófagos, ligando a gp120 do envelope viral com o receptor CD4 que está presente em algumas células do sistema imune. Com isso, a gp120 muda a conformação na sua molécula, expondo novos sítios de ligação (MANAVI, 2006). Logo após, ocorre a interação dos co-receptores CCR5 e CXCR4 que estão ao lado dos receptores CD4, como na imagem 4 (MANAVI, 2006).

**Figura 4 - Mecanismo de entrada do HIV-1**



Fonte: GORRY, 2004

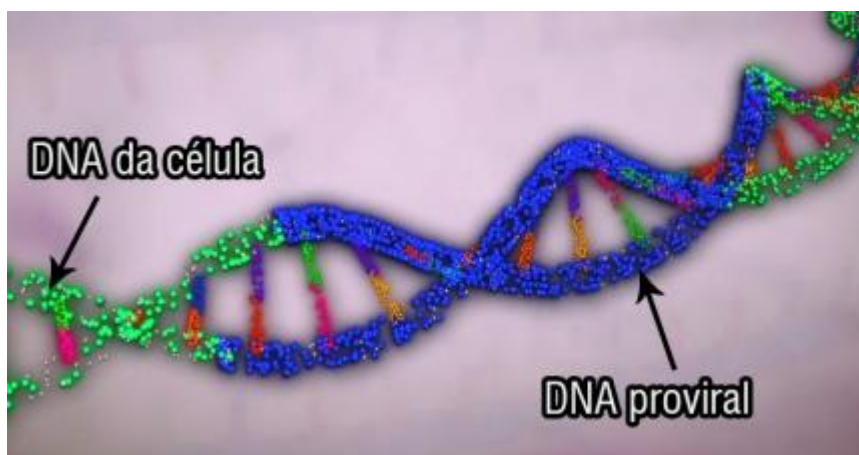
**Nota:** Após a ligação ao CD4, a gp120 do HIV-1 sofre alteração conformacional nas regiões variáveis da alça para expor o sítio de ligação ao co-receptor. A ligação da gp120 a um co-receptor, geralmente CCR5 ou CXCR4, faz com que o Env sofra mais mudanças conformacionais, resultando na inserção do peptídeo de fusão da gp41 na membrana da célula alvo. Essa interação une as membranas viral e celular, permitindo a fusão e a entrada do núcleo do virion na célula.

Após a ligação do CCR5 e CXCR4 do HIV com a célula alvo, ocorre para a mudança conformacional de uma outra molécula, o gp41, que auxilia a fusão do envelope viral e a membrana celular, se inserindo na célula hospedeira (FREED, 2001).

Uma vez que ocorre essa fusão, o genoma viral junto com as enzimas PR (protease), TR (transcriptase reversa), e IN (integrase) são liberadas no citoplasma da célula e é iniciado o processo de replicação viral (FREED, 2001).

O material genético do HIV, o RNA, sofre o processo de transcrição pela enzima TR (que possui função de DNA polimerase dependente de RNA/DNA), originando uma molécula de DNA, dupla fita. Essa molécula de DNA dupla fita, se associará com as proteínas virais, sendo transportada até o núcleo celular, se integrando com o material genético da célula infectada, pela integrase (GÖTTE; LI; WAINBERG, 1999) (Figura 5).

**Figura 5 - O DNA viral inserido no DNA da célula hospedeira**



Fonte: Ministério da Saúde, 2014

**Nota:** Dentro do núcleo, a integrase tem a função de inserir o DNA viral no DNA da célula hospedeira. O DNA viral que foi inserido é chamado de DNA proviral. Após esse processo, o vírus passa a controlar a síntese celular, iniciando, no núcleo da célula hospedeira, a produção de RNA mensageiro viral. Os RNAs mensageiros serão utilizados na síntese das proteínas e do genoma viral.

Após este processo, pequenas fitas de RNA são produzidas para sintetizar proteínas regulatórias, Rev, Nef e Tat (GREENE, 1990). Algumas fitas de RNA permanecem no núcleo, podendo ser degradadas ou sofrerem outros processos mais tarde e outras fitas permanecem no citoplasma para darem início à síntese de poliproteínas da estrutura do vírus, como a proteína Gag, Gag-pol e Env (OHNO; FORNEROD; MATTAJ, 1998).



O receptor CD4 é produzido, assim como a gp160. A gp160 é clivada por uma protease celular, dando origem ao gp120 e gp41, que acabam indo para a membrana para a montagem do vírus (FREED *et al.*,1995). Os componentes são reunidos próximo à membrana da célula. Há o acúmulo de transcritos do genoma de RNA dentro de uma estrutura de nucleoproteínas. Essa estrutura, o nucleocapsídeo, é envolvido por um envelope que se origina da membrana plasmática da célula infectada, contendo proteínas da própria membrana celular, como as glicoproteínas da estrutura viral, gp120 e gp41. Por brotamento, o vírus é liberado, podendo se disseminar mais vezes pela clivagem das proteínas Gag e Gag-pol, realizado pela protease contida na estrutura do HIV (JR *et al.*, 2007).

#### **4.2.4 Formas de contágio e epidemiologia**

O HIV-1 pode ser transmitido pela via parenteral, com o compartilhamento de agulhas ou seringas que estão contaminadas pelo vírus, pela via sexual e pela via materno-fetal e com a utilização de hemoderivados com a presença do vírus (MANAVI, 2006). A via que é responsável pelo constante crescimento de casos é a via sexual, mais precisamente, a via heterossexual (DAVIDSON *et al.*, 2009). A via sexual é a que mais dissemina o vírus. Em 2020, esta via de exposição foi a responsável por 89,9% dos casos. (SÃO PAULO, 2021).

A transmissão materno-fetal pode ocorrer em qualquer momento ao longo da gestação, durante o parto ou na fase da amamentação. Por isso que em mulheres portadoras de HIV, a substituição do leite por outros métodos de alimentação é necessária (NEWELL, 1997). Estratégias como testes de triagens em doação de sangue, campanhas de conscientização sobre uso de camisinha e tratamentos com terapia antirretroviral em mulheres grávidas e nos recém-nascidos, colaboraram para que os casos de HIV não ultrapassem o recorde de 3.2 milhões de pessoas recém-infectadas em 1996 (BRASIL, 2022).

Por mais que essas estratégias ajudem a não termos um novo recorde de casos, os números de casos de HIV e conseqüentemente, o óbito levado pelo vírus, continua crescendo. Segundo a UNAIDS, o programa das Nações Unidas que tem a

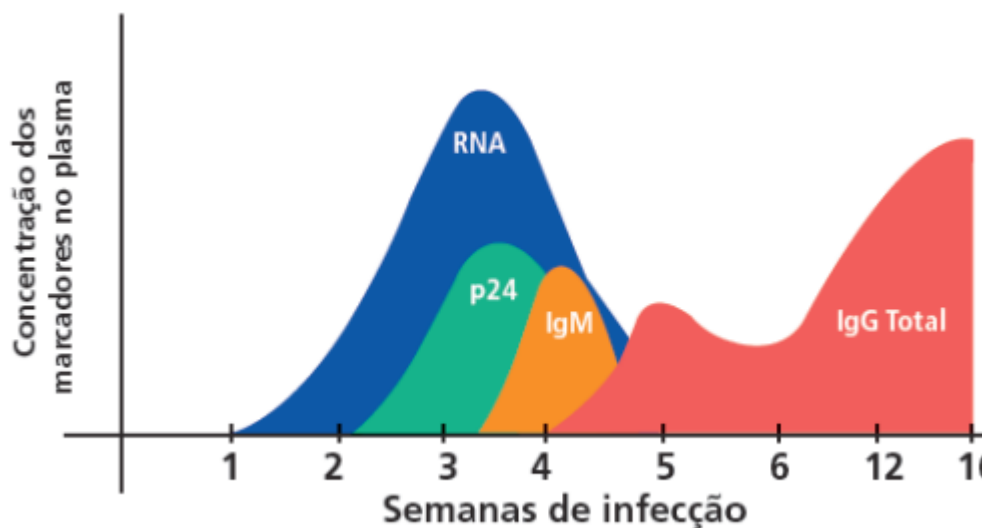
função de auxiliar no combate à AIDS, em 2021, 1.5 milhões de pessoas se tornaram recém-infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. Atualmente, o número de pessoas vivendo com HIV chega em torno de 38 milhões. Desde que a doença foi descoberta, já foram 40.1 milhões de óbitos, sendo que apenas em 2021, foram 650 mil óbitos pelo vírus. O maior pico de mortes pela doença foi em 2004, com 2 milhões de óbitos. A maior faixa etária da doença ocorre acima dos 15 anos (BRASIL, 2022). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a cada 15 minutos uma pessoa é infectada pelo HIV (DAMASCENO, 2021).

#### **4.2.5 Marcadores do HIV**

Uma das maneiras principais de manejo clínico em relação ao HIV ocorre pelo nível de viremia do paciente (PIATAK *et al.*, 1993). São usados métodos para quantificar a concentração de genomas virais no plasma. Outros métodos, como a de contagem de células TCD4, são necessárias para indicar a integridade dessas células quanto às infecções que acometem os portadores de HIV, porém, a quantificação do HIV auxilia na informação do quão rápido as células TCD4 estão sendo afetadas pelo vírus, resultando em vulnerabilidade maior dos portadores (MELLORS *et al.*, 1996). Está regulamentado que, o objetivo das terapias de HIV são 50 cópias de RNA de HIV por cada ml de plasma (THOMPSON *et al.*, 2010).

As proteínas, RNA viral e anticorpos formados mediante a infecção com HIV são métodos de diagnósticos atuais da doença. O RNA viral é o primeiro a ser detectado, logo após, a proteína P24 (proteína de zona central do HIV) é quantificada por ensaio imunoenzimático por fluorescência e representa a replicação viral ativa, precedente à soro conversão, e mais tarde, a detecção de anticorpos contra o vírus. Cada um destes marcadores apresenta um tempo certo para ser identificado e quantificado, como a figura abaixo (BRASIL, 2014) (Figura 6).

**Figura 6 - Concentração dos marcadores no plasma por semanas de infecção**



Fonte: Ministério da Saúde, 2014.

**Nota:** Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período que surgem após a infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo.

As técnicas de detecção de anticorpos do vírus são muito utilizadas atualmente pelo seu ótimo resultado e menor gasto, porém, detectam a resposta do paciente contra o vírus, e não o vírus no soro diretamente. Para o teste de detecção de anticorpos, são utilizados os métodos de ELISA, Western-Blot, entre outros (BRASIL, 2013).

#### 4.2.6 Sinais, sintomas e tratamento do HIV

Os sinais e sintomas do HIV dependem de qual fase da infecção o portador está. Alguns apresentam sintomas semelhantes à gripe, como febre, dores de cabeça, diarreia, perda de peso, tosse, entre outros. Ocorre de 2 a 4 semanas após o contato com o vírus, quando a carga viral está alta no plasma, sendo essa a fase aguda da infecção pelo HIV, quando o vírus se espalha mais facilmente (MAYO CLINIC, 2022).

Na infecção clínica persistente, o HIV está presente no organismo, tanto no plasma quanto nos glóbulos brancos, podendo esta fase, durar anos caso o paciente esteja em uso de antirretroviral. Nesta fase, o corpo está mais suscetível a infecções externas, pelas células imunológicas estarem afetadas pela replicação do vírus. As complicações, sinais e sintomas pela infecção do HIV podem ser, febre, fadiga, herpes zoster, pneumonia, perda de peso, diarreia. Porém, algumas pessoas podem não desenvolver sintomas nesse período (MAYO CLINIC, 2022).

Quando o portador tem grande dano imunológico pelo vírus, a AIDS ocorre, estando cada vez mais suscetível a infecções externas que em uma pessoa saudável não se manifestam, como doenças oportunistas. Esses sinais incluem: suores, arrepios, fraqueza, perda de peso, erupções cutâneas, entre outros (MAYO CLINIC, 2022).

Em questão de alterações hematológicas, foi observado que quadros de anemia e plaquetopenia podem acontecer com os portadores de HIV e quando os pacientes estão com contagem baixa de células TCD4 e sem uso ao antirretroviral, as chances de desenvolver anemia são maiores. Os quadros de plaquetopenia se desenvolvem menos do que os quadros de anemia (FENEKE *et al.*, 2018).

Na parte bioquímica, o LDL e triglicerídeos podem apresentar alterações dependendo da fase de infecção do paciente. Pacientes em uso de antirretroviral, possuem alto risco de desenvolver problemas cardiovasculares, alterando os valores lipídicos, além de interferirem em receptores de glicose, podendo levar o paciente a resistência à insulina e a redução da sua produção (POLICARPO *et al.*, 2019; NOUBISSI; KATTE; SOBNGWI, 2018). O HDL também teve alterações em pesquisas divulgadas, podendo alterar o metabolismo dos portadores de HIV e levá-lo a desenvolver Diabetes Mellitus (BERALDO *et al.*, 2017).

Até então, o HIV não tem cura. Mas existem tratamentos para o controle da replicação do vírus e conseqüentemente tornar o sistema imunológico menos debilitado. O tratamento para HIV surgiu na década de 1980 a fim de controlar a replicação do HIV no organismo e evitar que o sistema imunológico fique enfraquecido. Com a Terapia Antirretroviral (TARV), o número de infecções

oportunistas e interações causadas por estas, diminuíram. O tratamento é composto por uma terapia inicial associada a outra alternativa. Desde 1996, os antirretrovirais são distribuídos gratuitamente no Brasil, existindo 22 medicamentos atuais como Darunavir, Efavirinez, Abacavir, dentre outros (BRASIL, 2021).

Há diversas classes de antirretrovirais, classificadas como a forma que atuam, exemplos: inibidores de transcriptase reversa (ITRN), inibidores da integrase (INI), inibidores de fusão (IF), entre outros (BROJAN *et al.*, 2020).

O protocolo de medicamento de antirretroviral no Brasil é composto pelo uso de três antirretrovirais, sendo dois deles inibidores de transcriptase reversa, os ITRNs, e um de outra classe, podendo variar de acordo com o paciente (BRASIL, 2021).

#### **4.2.7 AIDS**

O HIV pode causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), quando o corpo já se apresenta muito debilitado pela replicação do vírus, e se torna alvo facilmente suscetível para infecções oportunistas. No verão de 1981, jovens homossexuais começaram a adoecer e posteriormente falecer por infecções oportunistas raramente diagnosticadas, os pacientes emagreciam de forma muito rápida e a sua maioria desenvolvia lesões escurecidas nos braços e rosto, também conhecido como sarcoma de Kaposi, o que não era comum (CDC, 1981). A comunidade médica não era capaz de identificar a razão para tantos jovens gays estarem adoecendo simultaneamente, dessa forma, o medo se espalhou pela comunidade gay na época. Em setembro de 1982 o CDC recomendou a nomenclatura “AIDS” para o cenário que acometia esses jovens (GREENE, W., 2007).

Quando o número de células TCD4 está abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, é considerado que o paciente progrediu para a AIDS. Normalmente, esta contagem, fora do estágio da AIDS, fica entre 500 a 1.600 células/mm<sup>3</sup>. Caso o paciente desenvolva doenças oportunistas, independente da contagem de TCD4, já pode-se considerar o

estágio de AIDS (BRASIL, 2022). A expectativa de vida para um portador de AIDS, que está sem tratamento, é em torno de 3 anos (BRASIL, 2022).

### 4.3 INTERAÇÕES DO HGV COM O HIV

A relação do HGV com o HIV começou a ser estudada em 1998 por Toyoda e colaboradores. Neste estudo, foi divulgado o caso de pacientes portadores de HIV e HGV e após análise, a equipe de cientistas notou que os pacientes co-infectados apresentaram redução na carga viral do HIV (TOYODA *et al.*, 1998). Outros resultados foram obtidos de pacientes co-infectados com os dois vírus com maior contagem de células TCD4 do que pacientes mono-infectados com HIV (HERINGLAKE *et al.*, 1996).

Em 2004 e 2005, dois grandes estudos divulgaram que a presença do HGV estava altamente associada à maior sobrevivência dos portadores de HIV, comparado aos portadores que não apresentavam o HGV em seu organismo (WILLIAMS *et al.*, 2004; VAN DER BIJ *et al.*, 2005). Com a atenção recebida de cientistas pelas pesquisas de Williams e Van Der Bij, em 2006, foi divulgado que a associação dos dois vírus, provocava redução de até 2,5 vezes na mortalidade causada pelo HIV (ZHANG *et al.*, 2006).

Entre os benefícios da viremia do HGV com portadores de HIV, estão: redução da carga viral do HIV e conseqüentemente sua replicação no organismo, melhor tratamento com antirretrovirais e contagem de maior número de células TCD4 (TILLMANN *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2006).

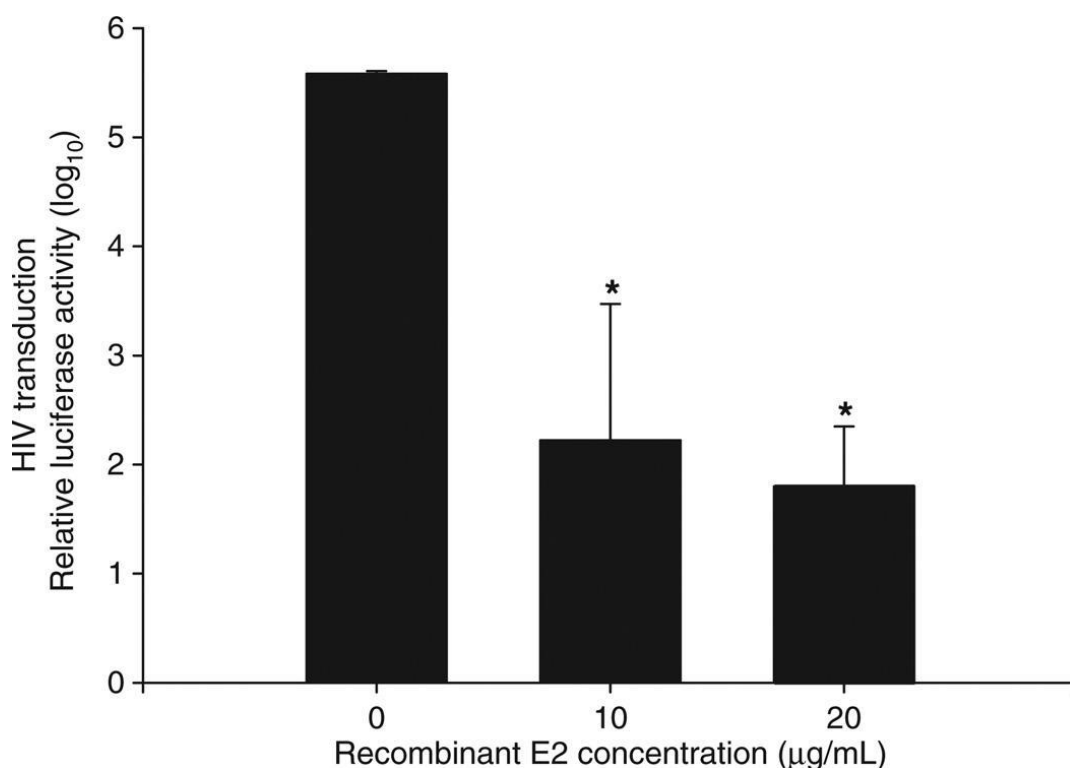
Segundo Van Der Bij Akke e seus colaboradores, a prevalência da coinfeção de ambos os vírus, varia de 15 á 40%. Podendo chegar até a 80% quando analisadas as prevalências do HGV por detecção do material genético, o RNA viral, e a presença do anticorpo específico para o vírus (AKKE, 2005).

#### 4.3.1 Alteração na expressão de CCR5 e CXCR4

Como dito anteriormente, o HIV se liga aos receptores CCR5 e CXCR4 para adentrar às células e iniciar sua replicação. Em pacientes portadores do HIV e HGV,

há redução na expressão desses receptores nas células alvo para a replicação do HIV, levando a progressão mais lenta da doença (MOORE *et al.*, 2004) (Figura 7). Para confirmar essa informação, foi realizada uma pesquisa *in vitro* com HIV e HGV, onde se observou que o HGV reduziu a expressão do CCR5 na membrana (XIANG *et al.*, 2004). Uma das teorias dessa redução na expressão do CCR5 ocorrer, é pela proteína estrutural E2 do HGV se ligar na superfície dos linfócitos TCD4 pelo receptor CD81. Essa ligação gera produção de RANTES, um tipo de quimiocina, que regula negativamente a expressão de CCR5 (KAUFMAN *et al.*, 2007), limitando a entrada do HIV a célula, como visualizada no gráfico abaixo (Figura 7).

**Figura 7: Presença do genoma do HIV em relação a concentração da proteína estrutural do HGV, E2:**



Fonte: J Viral Hepat., 2009

**Nota:** A glicoproteína E2 do envelope do vírus HGV inibe os primeiros passos no ciclo de vida do HIV. No gráfico, mostra a relação da concentração de material genético viral x concentração de E2 (glicoproteína do envelope).

O HGV também é capaz de induzir ligantes nos receptores de CXCR4, diminuindo as chances da ligação dos receptores com o HIV e assim diminuir a viremia

no paciente (XIANG *et al.*, 2004; ROWLAND-JONES, 1999). Explicado mais detalhadamente no item abaixo.

#### **4.3.2 Inibição da replicação do HIV por proteínas do HGV**

A produção da glicoproteína estrutural do HGV, o E2, em células TCD4, inibe diretamente a replicação do HIV, impedindo a entrada deste nas células, alterando a disposição dos receptores na membrana (JUNG *et al.*, 2007).

O anticorpo E2 por sua vez, pode-se ligar a partículas do HIV, que em pesquisas feitas, essas partículas se assemelham à glicoproteína 41 (gp41) presente no envelope do HIV (MOHR *et al.*, 2010).

Os peptídeos da proteína estrutural do HGV, E1, também podem interagir com os peptídeos de fusão do HIV e inibir a entrada do vírus para a replicação (SANCHEZ-MARTIN *et al.*, 2011).

A proteína estrutural NS5A do HGV também auxilia no processo de contenção do HIV, pois esta proteína ajuda a diminuir a expressão de CXCR4, estimulando a produção de SDF-1, um ligante do receptor CXCR4, em células CD4 (CHANG *et al.*, 2007).

#### **4.3.3 Aumento na produção de IFN induzido pelo HGV**

Os chamados interferons- $\alpha$ , IFN-  $\alpha$ , são classificados como interferons tipo I e auxiliam na inibição de replicação viral. Esses interferons são produzidos por células dendríticas durante uma infecção viral. O IFN- $\alpha$  cessa a replicação do HIV (SOUHELIS *et al.*, 2001). Durante a doença do HIV, as células dendríticas têm sua presença reduzida e conseqüentemente a redução da produção do IFN- $\alpha$ , auxiliam na maior progressão do vírus no organismo (SOUHELIS, 2001).

Em indivíduos portadores de HIV e HGV, a presença de células dendríticas e a produção do IFN- $\alpha$  foi maior comparado ao grupo de monoinfectados com HIV



somente (LALLE *et al.*, 2008), como demonstrado na Figura 5. A indução de produção de IFN- $\alpha$  influenciado por HGV também ocorreu em experimentos *in vitro* (LALLE *et al.*, 2008).

Os TLRs detectam o RNA do HGV dentro dos endossomos após a captação por endocitose. O receptor então sinaliza a presença do vírus por meio da molécula indutora de interferon (TRIF). Essa molécula indutora de interferon leva a ativação do IRF3, chamado de regulador de interferon 3. O IRF3 uma vez ativado, é translocado para o núcleo e induz a transcrição de interferons tipo I, como interferon- $\alpha$  e interferon- $\beta$  (Li *et al.*, 2005).

#### 4.3.4 Células Th1, Th2 e o HGV

Em pacientes portadores de HIV, ocorre a redução de citocinas produzidas pelas células Th1 e conseqüentemente, a redução da resposta da imunidade inata frente ao vírus. A diminuição das citocinas liberadas por essa célula, beneficia a replicação do vírus e as doenças oportunistas causadas pelo HIV. Quando o paciente está co-infectado com HGV e HIV, ocorre estabilidade na produção das interleucinas IL-2 e IL-12, produzidas pelo Th1, enquanto essa produção é diminuída em pacientes monoinfectados apenas pelo HIV (NUNNARI *et al.*, 2003). Essa teoria se aplica na pesquisa realizada por Rydze e colaboradores em 2012. Rydze infectou células TCD4 e células dendríticas com o RNA do HGV. Foi observado que após sete dias da infecção, a expressão do gene das citocinas foi polarizada para o perfil Th1, pela regulação positiva das citocinas IL-2 e IL-12 (RYDZE *et al.*, 2012).

Por um outro lado, as citocinas produzidas pelo Th2 como o IL-4 e IL-10, são aumentadas em pacientes monoinfectados pelo HIV. Em pacientes co-infectados pelo HIV e HGV, os níveis séricos de HIV foram reduzidos (NUNNARI, 2003).

Em uma pesquisa divulgada em 2012, Rydze e colaboradores induziram a produção de IL-12b, IL-2 pela expressão da proteína não estrutural NS5A do HGV. E, coincidentemente ou não, uma diminuição das interleucinas IL-4 e IL-10 foi evidenciada no estudo. Esse experimento foi essencial para divulgar a relação da

proteína NS5A ao induzir a produção de citocinas que controlam a replicação do HIV (RYDZE *et al.*, 2012) (Figura 5).

#### **4.3.5 HGV e expressão do receptor FAS**

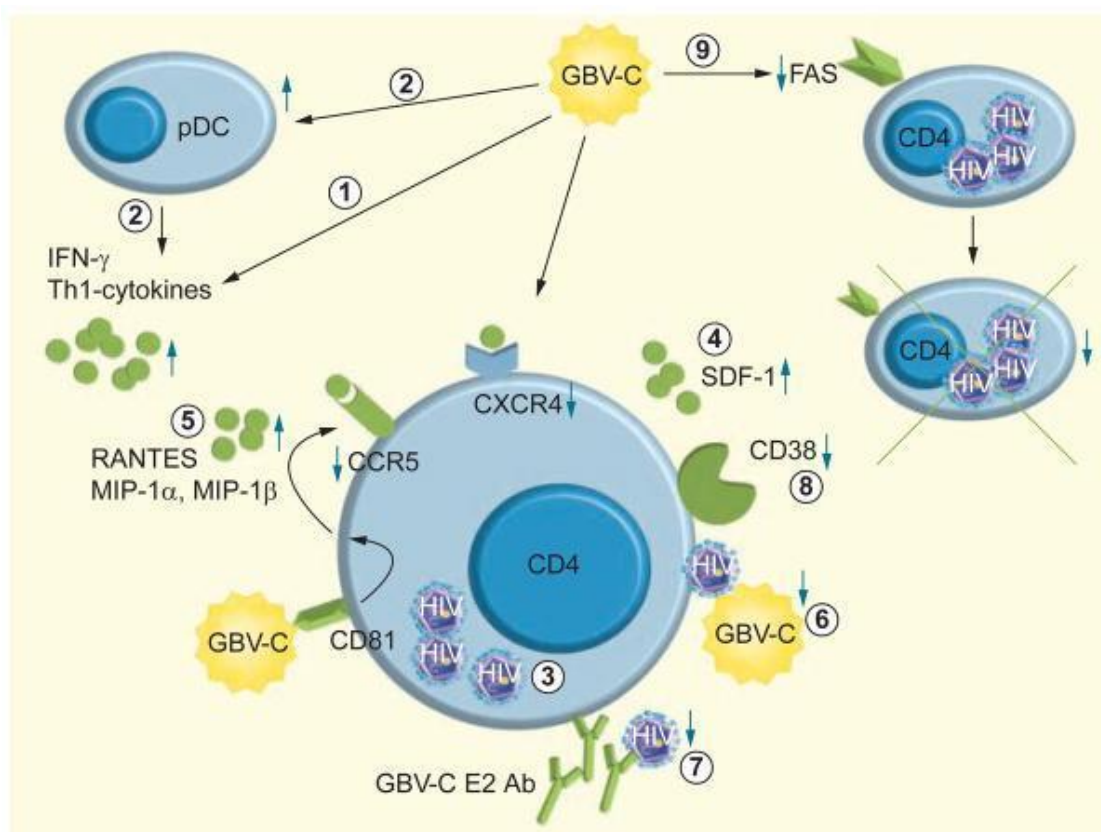
A apoptose é um processo de morte celular que pode ocorrer por duas vias, a via intrínseca e extrínseca. Pela via extrínseca, a apoptose é mediada pelo receptor FAS, presente em células TCD4. Os portadores de HIV apresentam maior expressão dos receptores FAS em sua membrana (MOENKEMEYER *et al.*, 2008). Quando um portador de HIV apresenta também o HGV em seu organismo, a expressão do FAS em células TCD4 decai, conseqüentemente, o processo de apoptose das células diminui, mantendo os níveis de TCD4 a fim de evitar a progressão para a AIDS (MOENKEMEYER, 2008) (Figura 5).

#### **4.3.6 HGV e ativação das células do sistema imune**

No curso normal da doença com o HIV, há ativação grandiosa de células T e B ocasionada pelo aumento de expressão dos marcadores que ativam essas células, que auxiliam para o aumento da carga viral do HIV e prejudicando o sistema imune no geral (GROSSMAN *et al.*, 2006). Os pacientes sobre o efeito do HGV sendo portadores de HIV, expressam em menor quantidade os marcadores de ativação dos linfócitos (tanto CD4 quanto CD8), como o CD38, CD69, CD25 e CCR5 (MAIDANA-GIRET *et al.*, 2009). Isso ocorre pois o HGV se replica também em células TCD4 e TCD8. Com uma menor expressão desses receptores, há diminuição na replicação do HIV, controlando para maior tempo até a progressão para a AIDS.

Há evidências de que indivíduos com HGV mantem estável a via de sinalização de IL-2, e conseqüentemente, a produção de células T. A ativação dessas células ocorre normalmente pela estimulação do receptor TCR, marcadores de ativação como CD38, e a produção do IL-2. O modo que essa regulação é alterada pelo HGV não foi totalmente estudada, porém, estudos divulgaram que há uma relação com uma menor produção da proteína tirosina cinase. A proteína tirosina cinase apresenta relação com a sinalização do receptor TCR (BERZSENYI *et al.*, 2011) (Figura 8).

**Figura 8: Esquema sobre a associação benéfica do HGV e HIV**



Fonte: Expert Rev Anti Infect Ther. 2012

**Nota:** (1) HGV altera o perfil de citocinas durante a infecção pelo HIV, estabilizando assim a expressão de citocina Th1. (2) Uma fonte importante de citocinas Th1 são CD80+ circulantes, que estão aumentados na co-infecção com o HGV. (3) A replicação do HIV também é inibida por proteínas do HGV. (4) A fosfoproteína NS5A do HGV induz a liberação de SDF-1, diminuindo assim o CXCR4, um importante co-receptor do HIV. (5) Além disso, ligantes naturais do outro co-receptor do HIV, CCR5 – são elevados durante a co-infecção do HGV levando a menor expressão de superfície de CCR5. (6) A inibição direta da entrada do HIV pela proteína E2 do HGV foi proposta e a interação do E2 com a proteína de fusão do HIV-1 foi demonstrada. (7) Além disso, foi demonstrado que anticorpos de E2 neutraliza a infecção do HIV por inibição da ligação viral. (8) HGV altera a ativação de células T levando a uma porcentagem menor de linfócitos T expressando CD38. (9) Finalmente, a coinfeção por HGV leva a uma menor expressão de Fas nos linfócitos T e B, reduzindo assim a apoptose mediada por Fas.

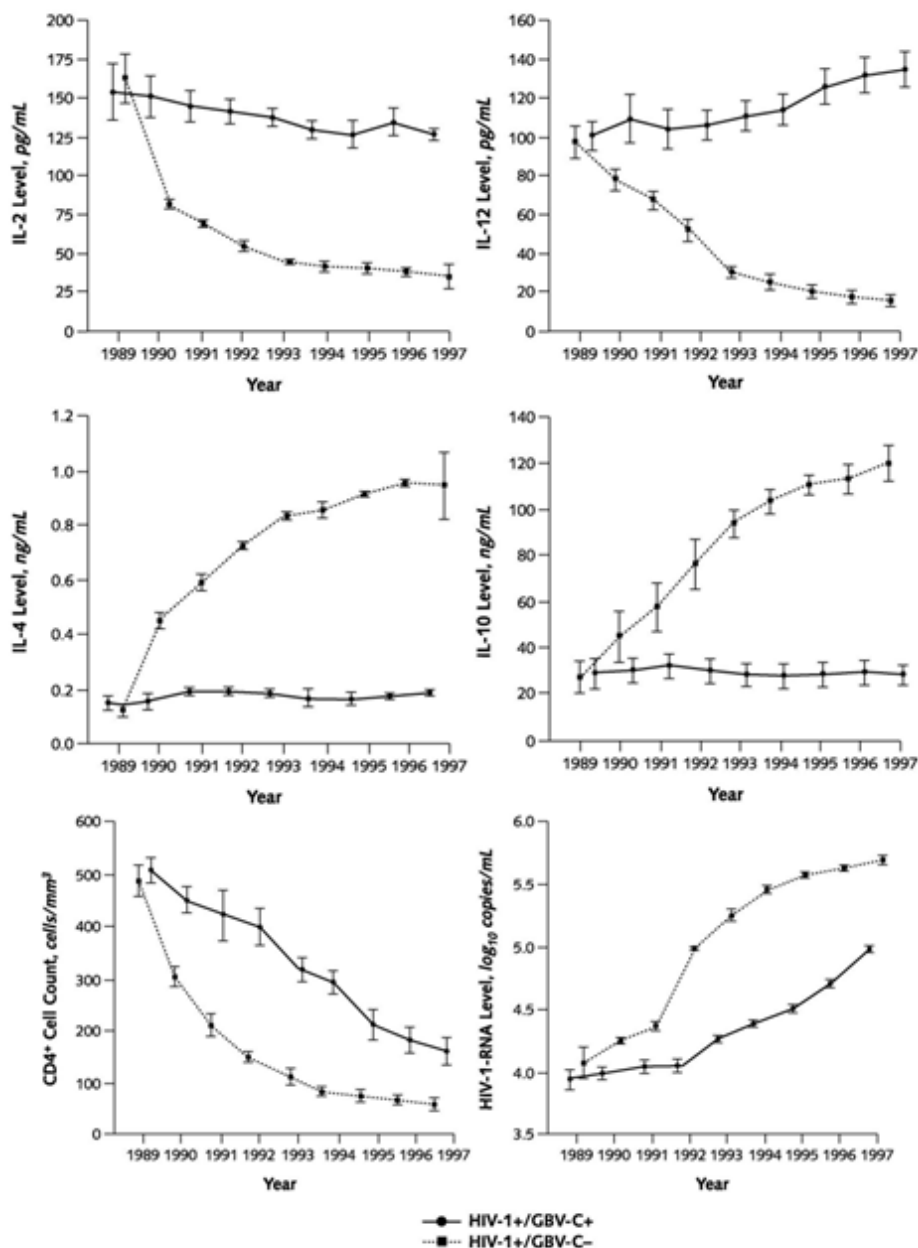
#### 4.3.7 HAART e o HGV

Em uma pesquisa realizada por Rodriguez e seus colaboradores, foi divulgado que pacientes coinfectados com HIV e HGV apresentavam maior resposta aos medicamentos antirretrovirais comparados ao grupo mono infectado com HIV apenas. Isso porque, após análise de ambos os grupos, os cientistas constataram que com a presença do HGV, os níveis basais de RNA do HIV eram menores e a contagem de células CD4 eram maiores em comparação ao grupo mono infectado que havia feito o tratamento com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (RODRIGUEZ *et al.*, 2003).

Em 2008, Dianzini e colaboradores levantaram a hipótese de que o HGV auxilia no tratamento com HAART pois o vírus estimula a produção de interferons- $\alpha$ . O interferon é promissor no tratamento do HIV, junto com antirretrovirais, pois leva a uma resolução mais rápida da fase aguda do HIV (DIAZINI *et al.*, 2008). Porém, estudos adicionais são necessários para elucidar o mecanismo de como o vírus pode auxiliar no melhor tratamento por antirretrovirais.

Um estudo realizado por Nunnari e seus colaboradores, em 2003, demonstrou em gráficos ilustrados abaixo, os resultados do acompanhamento de 8 anos de pacientes coinfectados com HGV e HIV. Foram analisados os níveis de IL-2, IL-12, IL-4, IL-10, contagem de células TCD4 e níveis de RNA do HIV em 80 pacientes (Figura 9).

Figura 9 – A comparação entre pacientes coinfetados e mono infectados com HIV somente durante 8 anos, analisando IL-2, IL-12, IL-4, IL-10, contagem de TCD4 e os níveis de RNA do HIV.



Fonte: Nunnari, 2003.

**Nota:** No primeiro gráfico, vemos que o grupo dos coinfetados apresenta uma estabilidade em valores altos de níveis de IL-2, quando comparado ao grupo mono infectado com o HIV somente. Vemos o mesmo comportamento no primeiro gráfico a direita, analisando o IL-12. No segundo gráfico a esquerda, vemos que para os pacientes coinfetados, temos valores baixos estáveis de níveis de IL-4,

assim como vemos também no segundo gráfico a direita, analisando o IL-10. No terceiro gráfico a esquerda, vemos que pacientes coinfectedos apresentam quedas de contagem de TCD4 de forma mais lenta ao passar dos anos do que comparado com o grupo mono infectado com HIV, tardando o diagnóstico do paciente para a AIDS. No último gráfico a direita, vemos que pacientes coinfectedos permanecem com presença de carga viral do HIV reduzida quando comparado ao grupo mono infectado com HIV ao longo dos 8 anos de estudo.

## 5 CONCLUSÃO

O HGV por mais que seja nomeado como vírus da Hepatite G, não apresenta alterações fisiológicas e bioquímicas no organismo capazes de causar de fato inflamação hepática, e os próprios mecanismos da imunidade do hospedeiro podem levar a eliminação do vírus. Já o HIV continua causando doença de alta prevalência, sem cura e é motivo de grande alarde para a saúde pública mundial. A associação de ambos os vírus proporciona vantagens para os portadores de HIV, necessitando de mais investigações no assunto, visto que essa relação possa ser muito relevante na medicina atual para o tratamento e eventual controle viral desses pacientes. As informações do HGV são limitadas, uma vez que o assunto é pouco estudado, mesmo tendo importância quanto sua coinfeção com o HIV. Os estudos de coinfeção foram diminuindo ao longo dos anos pelo uso de antirretroviral, uma vez que estes, podem influenciar os resultados da pesquisa. Os dados aqui apresentados se mostram promissores no mínimo para o incentivo a pesquisas mais aprofundadas sobre o mecanismo dessa coinfeção e dados atuais sobre essa coinfeção ao redor do mundo, e assim, o desenvolvimento de métodos de detecção de ambos os vírus, e possíveis alternativas de controle e de tratamentos, para alternativas de diminuição de óbitos por AIDS.

## REFERÊNCIAS

ALTER, H. J. G-pers creepers, where'd you get those papers? a reassessment of the literature on the hepatitis G virus. **Transfusion**, v. 37, n. 6, p. 569-572, jun. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1997.37697335149.x>. Acesso em: 28 jul. 2022.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **2009 report of the Committee on Infectious Diseasescommittee**. 28. ed. Alce Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009. 1025 p. *E-book*. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/04/RB2009.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2022.

ARICAN, A. *et al.* Prevalence of hepatitis-G virus and hepatitis-C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Medical Oncology**, v. 17, n. 2, p. 123-126, may 2000. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02796207>. Acesso em: 01 jul. 2022.

BERALDO, Rebeca Antunes *et al.* Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 3, p. 526-536, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700030014>. Acesso em: 4 ago. 2022.

BERG, Thomas *et al.* Dynamics of GB Virus C viremia early after orthotopic liver transplantation indicates extrahepatic tissues as the predominant site of GB virus C replication. **Hepatology**, v. 29, n. 1, p. 245-249, jan. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510290121>. Acesso em: 14 jul. 2022.

BIRKENMEYER, Larry G. *et al.* Isolation of a GB virus-related genome from a chimpanzee. **Journal of Medical Virology**, v. 56, n. 1, p. 44-51, sep. 1998. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(199809\)56:1%3C44::aid-jmv8%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199809)56:1%3C44::aid-jmv8%3E3.0.co;2-n). Acesso em: 26 jul. 2022.

BAKHSHESH, Mehran *et al.* The Picornavirus Avian Encephalomyelitis Virus Possesses a Hepatitis C Virus-Like Internal Ribosome Entry Site Element. **Journal of Virology**, v. 82, n. 4, p. 1993-2003, 12 dec. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01957-07>. Acesso em: 26 jul. 2022.

BERZSENYI, Mark D. *et al.* Down-regulation of intra-hepatic T-cell signaling associated with GB virus C in a HCV/HIV co-infected group with reduced liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 55, n. 3, p. 536-544, sep. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.021>. Acesso em: 7 ago. 2022.

BRADLEY, D. W. *et al.* Posttransfusion non-a, non-b hepatitis: physicochemical properties of two distinct agents. **Journal of Infectious Diseases**, v. 148, n. 2, p. 254-265, 1 aug. 1983. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/148.2.254>. Acesso em: 28 jul. 2022.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Diagnóstico do HIV**. Brasília: dez 2013. 56p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_diagnostico\\_infeccao\\_hiv.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf). Acesso em 03 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 60p. – (Série B. Textos Básicos de Saúde). p. 8,9 10,11 e 34.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico: Hepatites Virais 2020**. Brasília, jul. 1999. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/boletim\\_epidemiologico/hepatites\\_virais\\_2020.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/boletim_epidemiologico/hepatites_virais_2020.pdf). Acesso em: 20 abr. 2022

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. HIV e aids. [S.l.], 2016. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/hiv-e-aids/>. Acesso em: 27 jul. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais | departamento de doenças de condições crônicas e infecções sexualmente transmissíveis**. 2021. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_profilaxia\\_pos\\_exposicao\\_risco\\_infeccao\\_hiv\\_ist\\_hepatites\\_virais\\_2021.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_pos_exposicao_risco_infeccao_hiv_ist_hepatites_virais_2021.pdf) Acesso em: 7 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Diagnóstico do HIV**. Universidade Federal de Santa Catarina, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_diagnostico\\_infeccao\\_hiv.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf). Acesso em 01 ago. 2022.

BROJAN, Lucas Eduardo Fedaracz *et al.* Antiretroviral drug use by individuals living with HIV/AIDS and compliance with the Clinical Protocol and Therapy Guidelines. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020. DOI: [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020ao4995](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ao4995). Acesso em: 4 ago. 2022.

CANINI, Silvia Rita Marin da Silva *et al.* Qualidade de vida de indivíduos com HIV/AIDS: uma revisão de literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 6, p. 940-945, dec. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0104-11692004000600014>. Acesso em: 27 jul. 2022.

CHANG, Qing *et al.* Expression of GB virus C NS5A protein from genotypes 1, 2, 3 and 5 and a 30 aa NS5A fragment inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication in a CD4+ T-lymphocyte cell line. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 12, p. 3341-3346, 1 dec. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.83198-0>. Acesso em: 7 ago. 2022.

CHOO, Q. L. *et al.* Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 6, p. 2451-2455, 15 mar. 1991. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2451>. Acesso em: 26 jul. 2022.

COLOMBATTO, P. *et al.* Hepatitis G virus RNA in the serum of patients with elevated gamma glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase: a specific liver disease. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 3, n. 6, p. 301-306, nov. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1996.tb00102.x>. Acesso em: 01 jul. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men — new york city and california. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 25, p. 305-308, jul. 1981. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/23300179>. Acesso em: 1 ago. 2022.

DAMASCENO, Beatriz. Dezembro Vermelho: Uma pessoa é infectada com vírus HIV a cada 15 minutos no Brasil - **Câmara Municipal de São Paulo**. 3 dez. 2021. Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/blog/dezembro-vermelho-uma-pessoa-e-infectada-com-virus-hiv-a-cada-15-minutos-no-brasil/#:~:text=No%20Brasil%2C%20segundo%20o%20Minist%C3%A9rio,com%20doen%C3%A7as%20relacionadas%20%C3%A0%20Aids>. Acesso em: 7 ago. 2022.

DA MOTA, Luísa Dias *et al.* Prevalence of human pegivirus (HPgV) infection in patients carrying HIV-1C or non-C in southern Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 12, p. 2106-2114, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.24574>. Acesso em: 13 nov. 2022.

DAVIDSON, F. *et al.* Human immunodeficiency virus 1 subtypes detected in Scottish blood donors. **Vox Sanguinis**, v. 96, n. 2, p. 160-162, feb. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2008.01123.x>. Acesso em: 4 ago. 2022.

DAWSON, George J. *et al.* Prevalence studies of GB Virus-C infection using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Journal of Medical Virology**, v. 50, n. 1, p. 97-103, sep. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.001>. Acesso em: 12 abr. 2022.

DEINHARDT, F. *et al.* Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. **Journal of Experimental Medicine**, v. 125, n. 4, p. 673-688, 1 apr. 1967. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.125.4.673>. Acesso em: 27 jul. 2022.

DE MIRANDA, Bárbara Katharine Barbosa *et al.* GBV-C/HIV-1 coinfection is associated with low HIV-1 viral load and high CD4+ T lymphocyte count. **Archives of virology**, v. 162, n. 11, p. 3431-3438, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3514-y>. Acesso em: 13 nov. 2022.

DIANZANI, Ferdinando *et al.* Interferon may prevent HIV viral rebound after HAART interruption in HIV patients. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 28, n. 1, p. 1-3, jan. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2007.0076>. Acesso em: 8 ago. 2022.

LICHTENFELS, Patrícia; SANTOS, Milton Humberto Schanes dos; FERNANDES, Eduardo de Oliveira. O cuidado do paciente idoso. *In*: DUNCAN, Bruce B. *et al.* **Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 1448-1463.

EPSTEIN, Jonathan H. *et al.* Identification of GBV-D, a Novel GB-like Flavivirus from Old World Frugivorous Bats (*Pteropus giganteus*) in Bangladesh. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 7, p. e1000972, 1 jul. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000972>. Acesso em: 26 jul. 2022.

FAN, Xiaofeng *et al.* Is hepatitis G/GB virus-C virus hepatotropic? Detection of hepatitis G/GB virus-C viral RNA in liver and serum. **Journal of Medical Virology**, v. 58, n. 2, p. 160-164, jun. 1999. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(199906\)58:2%3C160::aid-jmv10%3E3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199906)58:2%3C160::aid-jmv10%3E3.0.co;2-9). Acesso em: 08 jul. 2022.

FARIA, Nuno R. *et al.* The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. **Science**, v. 346, n. 6205, p. 56-61, 2 oct. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1256739>. Acesso em: 4 ago. 2022.

FEINSTONE, Stephen M. *et al.* Transfusion-Associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **New England Journal of Medicine**, v. 292, n. 15, p. 767-770, 10 apr. 1975. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm197504102921502>. Acesso em: 28 jul. 2022.

FEKENE, Tamirat Edie *et al.* Prevalence of cytopenias in both HAART and HAART naïve HIV infected adult patients in Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Hematology**, v. 18, n. 1, 5 apr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0102-7>. Acesso em: 4 ago. 2022.

FERREIRA, Cristina Targa; SILVEIRA, Themis Reverbel da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473-487, dec. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1415-790x2004000400010>. Acesso em: 26 jul. 2022.

FERREIRA, Roberta Costa Santos; RIFFEL, Alessandro; SANT'ANA, Antônio Euzébio Goulart. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743-1755, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422010000800023>. Acesso em: 27 jul. 2022.

FREED, Eric O.; MARTIN, Malcolm A. The role of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins in virus infection. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 41, p. 23883-23886, 13 oct. 1995. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.41.23883>. Acesso em: 4 ago. 2022.

FREED, Eric O. **Somatic Cell and Molecular Genetics**, v. 26, n. 1/6, p. 13-33, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1021070512287>. Acesso em: 4 ago. 2022.

FREITAS, Diniz. **Gastrenterologia - semiologia clínica & laboratorial**. Barcarena: AstraZeneca, 2005. 576 p. cap.XXXVI: 537-566.

FRIED, M. W. *et al.* Hepatitis G virus co-infection in liver transplantation recipients with chronic hepatitis C and nonviral chronic liver disease. **Hepatology**, v. 25, n. 5, p. 1271-1275, may 1997. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510250536>. Acesso em: 10 abr. 2022.

FEUCHT, H. *et al.* Distribution of hepatitis G viremia and antibody response to recombinant proteins with special regard to risk factors in 709 patients. **Hepatology**, v. 26, n. 2, p. 491-494, aug. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510260234>. Acesso em: 20 jul. 2022.

FOGEDA, Marta *et al.* In vitro infection of human peripheral blood mononuclear cells by GB virus c/hepatitis G virus. **Journal of Virology**, v. 73, n. 5, p. 4052-4061, 1 may 1999. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.73.5.4052-4061.1999>. Acesso em: 27 jul. 2022.

GAO, Feng *et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. **Nature**, v. 397, n. 6718, p. 436-441, feb. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1038/17130>. Acesso em: 4 ago. 2022.

GORRY, Paul R. *et al.* The role of viral coreceptors and enhanced macrophage tropism in human immunodeficiency virus type 1 disease progression. **Sexual Health**, v. 1, n. 1, p. 23, 2004. DOI <https://doi.org/10.1071/sh03006>. Acesso em: 4 ago. 2022.

GÖTTE, Matthias; LI, Xuguang; WAINBERG, Mark A. HIV-1 reverse transcription: a brief overview focused on structure–function relationships among molecules involved in initiation of the reaction. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 365, n. 2, p. 199-210, may 1999. DOI <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1209>. Acesso em: 4 ago. 2022.

GROSSMAN, Zvi *et al.* Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. **Nature Medicine**, v. 12, n. 3, p. 289-295, mar. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1380>. Acesso em: 7 ago. 2022.

GREENE, Warner C. A history of AIDS: looking back to see ahead. **European Journal of Immunology**, v. 37, n. S1, p. S94—S102, nov. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.200737441>. Acesso em: 4 ago. 2022.

GREENE, Warner C. Regulation of HIV-1 gene expression. **Annual Review of Immunology**, v. 8, n. 1, p. 453-475, apr. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.002321>. Acesso em: 4 ago. 2022.

HALASZ, Robert *et al.* A high prevalence of serum GB virus c/hepatitis G virus RNA in children with and without liver disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 537-540, mar. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1086/515157>. Acesso em: 10 abr. 2022.

HERINGLAKE, Stefan *et al.* Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. **The Lancet**, v. 348, n. 9042, p. 1626-1629, dec. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)04413-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)04413-3). Acesso em: 27 jul. 2022.

HWANG, Shinn-Jang et al. Detection of antibodies to E2-protein of GB virus-C/hepatitis G virus in patients with acute posttransfusion hepatitis. **Journal of medical virology**, v. 57, n. 1, p. 85-89, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199901\)57:1%3C85::AID-JMV13%3E3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199901)57:1%3C85::AID-JMV13%3E3.0.CO;2-2). Acesso em: 10 abril 2022.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2022. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 4 ago. 2022.

JARVIS, Lm et al. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. **The Lancet**, v. 348, n. 9038, p. 1352-1355, nov. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)04041-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)04041-x). Acesso em: 04 abr. 2022.

JANEWAY JÚNIOR, Janeway et al. **Imunobiologia**: o sistema imunológico na saúde e na doença. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 824 p.

JUNG, Susan et al. HIV entry inhibition by the envelope 2 glycoprotein of GB virus C. **Aids**, v. 21, n. 5, p. 645-647, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32803277c7>. Acesso em: 10 maio 2022.

KANDA, T. et al. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction. **Hepatology**, v. 25, n. 5, p. 1261-1265, may 1997. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510250534>. Acesso em: 18 jul. 2022.

KAO, J. H. et al. Liver and peripheral blood mononuclear cells are not major sites for GB virus-C/hepatitis G virus replication. **Archives of Virology**, v. 144, n. 11, p. 2173-2183, nov. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007050050631>. Acesso em: 16 jun 2022.

KAUFMAN, Thomas M. et al. The GBV-C envelope glycoprotein E2 does not interact specifically with CD81. **AIDS**, v. 21, n. 8, p. 1045-1048, may 2007. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e3280f77412>. Acesso em: 7 ago. 2022.

KIEFT, Jeffrey S. Viral IRES RNA structures and ribosome interactions. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 33, n. 6, p. 274-283, jun. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.04.007>. Acesso em: 06 jul. 2022.

KIM, J. P.; FRY, K. E. Molecular characterization of the hepatitis G virus. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 4, n. 2, p. 77-79, mar. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1997.tb00208.x>. Acesso em: 27 jul. 2022.

KOBAYASHI, Masakazu et al. Detection of GB virus-C/hepatitis G virus genome in peripheral blood mononuclear cells and liver tissue. **Journal of Medical Virology**, v. 57, n. 2, p. 114-121, feb. 1999. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(199902\)57:2%3C114::aid-jmv5%3E3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199902)57:2%3C114::aid-jmv5%3E3.0.co;2-0). Acesso em: 27 jul. 2022.

KUROKI, Tetsuo *et al.* Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? **The Lancet**, v. 347, n. 9005, p. 908, mar. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91395-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91395-1). Acesso em: 01 jul. 2022.

LALLE, E. *et al.* Activation of interferon response genes and of plasmacytoid dendritic cells in HIV-1 positive subjects with GB virus C co-infection. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 21, n. 1, p. 161-171, jan. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1177/039463200802100118>. Acesso em: 8 ago. 2022.

LASKUS, Tomasz *et al.* Detection of hepatitis G virus replication sites by using highly strand-specific tth-based reverse transcriptase PCR. **Journal of Virology**, v. 72, n. 4, p. 3072-3075, 1 apr. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.72.4.3072-3075.1998>. Acesso em: 14 mar. 2022.

LEARY, Thomas P. *et al.* Sequence and genomic organization of GBV-C: A novel member of the flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. **Journal of Medical Virology**, v. 48, n. 1, p. 60-67, jan. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(199601\)48:1%3C60::aid-jmv10%3E3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199601)48:1%3C60::aid-jmv10%3E3.0.co;2-a). Acesso em: 26 jul. 2022.

LEFRERE, J. J. *et al.* GBV-C/hepatitis G virus (HGV) RNA load in immunodeficient individuals and in immunocompetent individuals. **Journal of Medical Virology**, v. 59, n. 1, p. 32-37, sep. 1999. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(199909\)59:1%3C32::aid-jmv6%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199909)59:1%3C32::aid-jmv6%3E3.0.co;2-o). Acesso em: 03 jul. 2022.

LEFRERE, J. J. *et al.* High rate of GB virus type C/HGV transmission from mother to infant: possible implications for the prevalence of infection in blood donors. **Transfusion**, v. 40, n. 5, p. 602-607, may 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2000.40050602.x>. Acesso em: 28 maio 2022.

LI, K. *et al.* Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 8, p. 2992-2997, 14 feb. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0408824102>. Acesso em: 7 ago. 2022.

LINDENBACH, Brett D.; RICE, Charles M. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. **Nature**, v. 436, n. 7053, p. 933-938, aug. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04077>. Acesso em: 10 jul. 2022.

LINNEN, J. *et al.* Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. **Science**, v. 271, n. 5248, p. 505-508, 26 jan. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.271.5248.505>. Acesso em: 28 jul. 2022.

MAIDANA-GIRET, Maria Teresa *et al.* GB virus type C infection modulates T-cell activation independently of HIV-1 viral load. **AIDS**, v. 23, n. 17, p. 2277-2287, nov. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e32832d7a11>. Acesso em: 7 ago. 2022.

MAIDANA, Maria Teresa; SABINO, Ester Cerdeira; KALLAS, Esper Georges. GBV-C/HGV and HIV-1 coinfection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 2,

p. 122-125, apr. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1413-86702005000200001>. Acesso em: 27 jul. 2022.

MANAVI, Kaveh. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 20, n. 6, p. 923-940, dec. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.06.002>. Acesso em: 4 ago. 2022.

MAJOR, M. E.; FEINSTONE, S. M. The molecular virology of hepatitis C. **Hepatology**, v. 25, n. 6, p. 1527-1538, jun. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510250637>. Acesso em: 26 jul. 2022.

MARMOR, M. *et al.* Resistance to HIV infection. **Journal of Urban Health**, v. 83, n. 1, p. 5-17, 9 feb. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11524-005-9003-8>. Acesso em: 27 jul. 2022.

MASUKO, Kazuo *et al.* Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. **New England Journal of medicine**, v. 334, n. 23, p. 1485-1491, 6 jun. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm199606063342301>. Acesso em: 01 jul. 2022.

MAYO CLINIC. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 29 jul. 2022. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hiv-aids/symptoms-causes/syc-20373524>. Acesso em: 4 ago. 2022.

MELLOR, J. *et al.* Low level or absent in vivo replication of hepatitis C virus and hepatitis G virus/gb virus C in peripheral blood mononuclear cells. **Journal of General Virology**, v. 79, n. 4, p. 705-714, 1 apr. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-4-705>. Acesso em: 18 jul. 2022.

MELLORS, J. W. *et al.* Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. **Science**, v. 272, n. 5265, p. 1167-1170, 24 may 1996. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1167>. Acesso em: 4 ago. 2022.

MOENKEMEYER, Maren *et al.* GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients. **Journal of Medical Virology**, v. 80, n. 11, p. 1933-1940, nov. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.21305>. Acesso em: 7 ago. 2022.

MOHR, Emma L. *et al.* GB virus type C envelope protein E2 elicits antibodies that react with a cellular antigen on HIV-1 particles and neutralize diverse HIV-1 isolates. **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 7, p. 4496-4505, 8 sep. 2010. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001980>. Acesso em: 8 ago. 2022.

MOHR, Emma L.; STAPLETON, Jack T. GB virus type C interactions with HIV: the role of envelope glycoproteins. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 16, n. 11, p. 757-768, nov. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01194.x>. Acesso em: 26 jul. 2022.

MOORE, John P. *et al.* The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 20, n. 1, p. 111-126, jan. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1089/088922204322749567>. Acesso em: 8 ago. 2022.

MORADPOUR, Darius; PENIN, François; RICE, Charles M. Replication of hepatitis C virus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 6, p. 453-463, 8 may 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1645>. Acesso em: 06 jul. 2022.

MURTHY, B V *et al.* Predictors of GBV-C infection among patients referred for renal transplantation. **Kidney international** v. 53, n.6, p. 1769-1774, 1998. DOI: [doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00910.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00910.x). Acesso em: 15 nov. 2022.

MUERHOFF, A. S. *et al.* Genomic organization of GB viruses A and B: two new members of the Flaviviridae associated with GB agent hepatitis. **Journal of virology**, v. 69, n. 9, p. 5621-5630, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.69.9.5621-5630.1995>. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. **Ministério da saúde - diagnóstico do HIV**. Santa Catarina: Ministério da Saúde, 2014. *E-book*. Disponível em: [https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22163/mod\\_resource/content/2/HIV%20-%20Manual%20Aula%201\\_SEM.pdf](https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22163/mod_resource/content/2/HIV%20-%20Manual%20Aula%201_SEM.pdf). Acesso em: 1 ago. 2022.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases. EUA, July 2022. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hepatitis>. Acesso em: 27 jul. 2022.

NEWELL, Marie-Louise. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. **Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health**, v. Volume 12, n. Issue 8, p. 831-837, 17 sep. 1997. DOI: [https://journals.lww.com/aidsonline/Citation/1998/05280/Mechanisms\\_and\\_timing\\_of\\_mother\\_to\\_child.4.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/Citation/1998/05280/Mechanisms_and_timing_of_mother_to_child.4.aspx). Acesso em: 2 ago. 2022.

NOUBISSI, Emile Camille; KATTE, Jean-Claude; SOBNGWI, Eugene. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 11, 8 oct. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1076-3>. Acesso em: 4 ago. 2022.

NUNNARI, Giuseppe *et al.* Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact t-helper 1 cytokine profile. **Annals of Internal Medicine**, v. 139, n. 1, p. 26, 1 jul. 2003. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-1-200307010-00009>. Acesso em: 8 ago. 2022.

OHNO, Mutsuhito; FORNEROD, Maarten; MATTAJ, Iain W. Nucleocytoplasmic transport: the last 200 nanometers. **Cell**, v. 92, n. 3, p. 327-336, feb. 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80926-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80926-5). Acesso em: 4 ago. 2022.

OKAMOTO, H. *et al.* The entire nucleotide sequences of two GB virus c/hepatitis G virus isolates of distinct genotypes from japan. **Journal of General Virology**, v. 78, n. 4, p. 737-745, 1 apr. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-4-737>. Acesso em: 27 jul. 2022.



PESSOA, Mario G. *et al.* Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. **Hepatology**, v. 27, n. 3, p. 877-880, mar. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510270335>. Acesso em: 27 jul. 2022.

PIATAK, M. *et al.* High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. **Science**, v. 259, n. 5102, p. 1749-1754, 19 mar. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.8096089>. Acesso em: 4 ago. 2022.

POLICARPO, Sara *et al.* Cardiovascular risk in HIV-infected individuals: a comparison of three risk prediction algorithms. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 38, n. 7, p. 463-470, jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repce.2018.10.012>. Acesso em: 4 ago. 2022.

RADKOWSKI, Marek *et al.* Detection of active hepatitis C virus and hepatitis G virus/GB virus C replication in bone marrow in human subjects. **Blood**, v. 95, n. 12, p. 3986-3989, 15 jun. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.v95.12.3986>. Acesso em: 20 jul. 2022.

RESHETNYAK, Vasiliy Ivanovich; KARLOVICH, Tatiana Igorevna; ILCHENKO, Ljudmila Urievna. Hepatitis G virus. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 30, p. 4725, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4725>. Acesso em: 26 jul. 2022.

ROBERTSON, Betty H. Viral hepatitis and primates: historical and molecular analysis of human and nonhuman primate hepatitis A, B, and the GB-related viruses. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 8, n. 4, p. 233-242, jul. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2001.00295.x>. Acesso em: 06 jul. 2022.

RODRIGUEZ, Benigno *et al.* Effect of GB virus C coinfection on response to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus–infected patients. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 187, n. 3, p. 504-507, feb. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1086/368206>. Acesso em: 8 ago. 2022.

ROWLAND-JONES, S. The role of chemokine receptors in HIV infection. **Sexually Transmitted Infections**, v. 75, n. 3, p. 148-151, 1 jun. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1136/sti.75.3.148>. Acesso em: 7 ago. 2022.

ROWLAND-JONES, Sarah L.; WHITTLE, Hilton C. Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? **Nature Immunology**, v. 8, n. 4, p. 329-331, apr. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni0407-329>. Acesso em: 4 ago. 2022.

RYDZE, Robert T. *et al.* GB virus type C infection polarizes t-cell cytokine gene expression toward a th1 cytokine profile via NS5A protein expression. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 1, p. 69-72, 25 apr. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis312>. Acesso em: 8 ago. 2022.

SAITO, Satoru *et al.* Plus- and minus-stranded hepatitis G virus RNA in liver tissue and in peripheral blood mononuclear cells. **Biochemical and Biophysical Research**

**Communications**, v. 237, n. 2, p. 288-291, aug. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7103>. Acesso em: 14 abr. 2022.

Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Boletim **epidemiológico de HIV/AIDS - São Paulo 2021**. São Paulo: Prefeitura de São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/istaids/boletimepidemiologicodez2021.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2022.

SÁNCHEZ-MARTÍN, María Jesús *et al.* Analysis of HIV-1 fusion peptide inhibition by synthetic peptides from E1 protein of GB virus C. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 360, n. 1, p. 124-131, aug. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.04.053>. Acesso em: 7 ago. 2022.

SAKAI, A. *et al.* The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 20, p. 11646-11651, 22 sep. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1834545100>. Acesso em: 18 apr. 2022.

SALLIE, Richard; SHAW, Jean; MUTIMER, David. GBV-C virus and fulminant hepatic failure. **The Lancet**, v. 347, n. 9014, p. 1552, jun. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90704-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90704-7). Acesso em: 12 jul. 2022.

SARRAZIN, Christoph *et al.* Prevalence and clinical and histological manifestation of hepatitis G/GBV-C infections in patients with elevated aminotransferases of unknown etiology. **Journal of Hepatology**, v. 27, n. 2, p. 276-283, aug. 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80172-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80172-9). Acesso em: 12 jul. 2022.

SCHWARZE-ZANDER, Carolynne; BLACKARD, Jason T.; ROCKSTROH, Juergen K. Role of GB virus C in modulating HIV disease. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 10, n. 5, p. 563-572, may 2012. DOI: <https://doi.org/10.1586/eri.12.37>. Acesso em: 8 ago. 2022.

SCHINONI, Maria Isabel. Fisiologia hepática. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 76, n. 2, p. 5-9, 2008.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, p. a006841, 1 sep. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>. Acesso em: 27 jul. 2022.

SIB - Instituto Suiço de Bioinformática. **Viral Zone**, 2022. Pegivírus. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/4860>. Acesso em: 13 nov 2020.

SILVA, P. R. N.; LIMA, B. S. A.; SILVA, F. A. V. N. Hepatite aguda por vírus A, B, C, D, E e G. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Brasil, n<sup>o</sup> 15, 2003, 48-56. Disponível em: [http://www.dst.uff.br/arquivos-pdf/DST\\_ANAIS15.pdf](http://www.dst.uff.br/arquivos-pdf/DST_ANAIS15.pdf). Acesso em: 16 maio 2022.

SIMONS, J. N.; DESAI, S. M.; MUSHAHWAR, I. K. The GB agent. *In*: SIMONS, J. N.; DESAI, S. M.; MUSHAHWAR, I. K. **Current topics in microbiology and**

**immunology**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000. p. 341-375. ISBN 9783642640476. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-59605-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59605-6_16). Acesso em: 28 jul. 2022.

SIMONS, J. N. *et al.* Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 8, p. 3401-3405, 11 apr. 1995. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.8.3401>. Acesso em: 27 jul. 2022.

SLAVOY, Svetoslav Nanev *et al.* "Human pegivirus-1 (HPgV-1, GBV-C) RNA prevalence and genotype diversity among volunteer blood donors from an intra-hospital hemotherapy service in Southern Brazil." **Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis** v. 58, n. 2, p. 174-178, apr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.01.002>. Acesso em: 15 nov 2022.

SLAVOV, S N *et al.* Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon. **Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine**, v. 26, n.4, p. 234-239, 26 nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2019.06.005>. Acesso em: 15 nov 2022.

STAPLETON, Jack. GB virus type c/hepatitis G virus. **Seminars in Liver Disease**, v. 23, n. 2, p. 137-148, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-39943>. Acesso em: 14 maio 2022.

STAPLETON, Jack T. *et al.* GBV-C viremia is associated with reduced CD4 expansion in HIV-infected people receiving HAART and interleukin-2 therapy. **AIDS**, v. 23, n. 5, p. 605-610, mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e32831f1b00>. Acesso em: 7 ago. 2022.

STAPLETON, J. T. *et al.* The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. **Journal of General Virology**, v. 92, n. 2, p. 233-246, 17 nov. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.027490-0>. Acesso em: 20 jul. 2022.

SIMONS, J. N. *et al.* Translation initiation in GB viruses A and C: evidence for internal ribosome entry and implications for genome organization. **Journal of virology**, v. 70, n. 9, p. 6126-6135, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.70.9.6126-6135.1996>. Acesso em: 26 jul. 2022.

SMITH, Donald B. *et al.* Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. **Journal of General Virology**, v. 81, n. 3, p. 769-780, 1 mar. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-3-769>. Acesso em: 27 jul. 2022.

SOUMELIS, Vassili *et al.* Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. **Blood**, v. 98, n. 4, p. 906-912, 15 aug. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.v98.4.906>. Acesso em: 7 ago. 2022.

SOUZA, Ie *et al.* Effect of GB virus C on response to antiretroviral therapy in HIV-infected Brazilians\*. **HIV Medicine**, v. 7, n. 1, p. 25-31, jan. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2005.00339.x>. Acesso em: 8 ago. 2022.

TILLMANN, Hans L. *et al.* Infection with GB virus C and reduced mortality among hiv-infected patients. **New England Journal of medicine**, v. 345, n. 10, p. 715-724, 6 sep. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa010398>. Acesso em: 8 ago. 2022.

TOYODA, Hidenori *et al.* Effect of GB virus c/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in japan. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 17, n. 3, p. 209-213, mar. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1097/00042560-199803010-00004>. Acesso em: 8 ago. 2022.

THEODORE, D.; LEMON, S. M. GB virus C, hepatitis G virus, or human orphan flavivirus? **Hepatology**, v. 25, n. 5, p. 1285-1286, may 1997. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510250541>. Acesso em: 27 jul. 2022.

THOMPSON, Melanie A. *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection. **JAMA**, v. 304, n. 3, p. 321, 21 jul. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1004>. Acesso em: 4 ago. 2022.

TUCKER, Timothy J. *et al.* Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. **Journal of Medical Virology**, v. 61, n. 1, p. 52-58, may 2000. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(200005\)61:1%3C52::aid-jmv8%3E3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(200005)61:1%3C52::aid-jmv8%3E3.0.co;2-l). Acesso em: 27 jul. 2022.

TURNER, Brian G.; SUMMERS, Michael F. Structural biology of HIV 1 edited by P. E. wright. **Journal of Molecular Biology**, v. 285, n. 1, p. 1-32, jan. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2354>. Acesso em: 27 jul. 2022.

UNAIDS. Brasília, 2022. Disponível em: <https://unaid.org.br/informacoes-basicas/>. Acesso em: 7 ago. 2022.

VAN DER BIJ, Akke K. *et al.* GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: the amsterdam cohort study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 191, n. 5, p. 678-685, mar. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1086/427559>. Acesso em: 8 ago. 2022.

XIANG, J *et al.* "Visualization and characterization of GB virus-C particles: evidence for a nucleocapsid." **Journal of viral hepatitis** v. 6, n.1, p.16-22, jul. 1999. DOI:10.1046/j.1365-2893.1999.00003.x. Acesso em: 15 nov 2022.

XIANG, Jinhua *et al.* Characterization of hepatitis G virus (GB-C virus) particles: evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. **Journal of Virology**, v. 72, n. 4, p. 2738-2744, 1 apr. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.72.4.2738-2744.1998>. Acesso em: 28 jul. 2022.

XIANG, Jinhua *et al.* Full-Length GB virus C (hepatitis G virus) RNA transcripts are infectious in primary cd4-positive T cells. **Journal of Virology**, v. 74, n. 19, p. 9125-

9133, 1 oct. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.9125-9133.2000>. Acesso em: 27 jul. 2022.

XIANG, Jinhua *et al.* Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , and SDF-1. **The Lancet**, v. 363, n. 9426, p. 2040-2046, jun. 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16453-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16453-2). Acesso em: 7 ago. 2022.

WILLIAMS, Carolyn F. *et al.* Persistent GB virus C infection and survival in hiv-infected men. **New England Journal of medicine**, v. 350, n. 10, p. 981-990, 4 mar. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa030107>. Acesso em: 27 jul. 2022.

WIPPEL, Alvaro. **Diagnóstico diferencial em gastroenterologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Epuc, 1994. 285 p.

WIWANITKIT, Viroj. Hepatitis G virus RNA positivity among the voluntary blood donors: a summary. **Annals of Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 43-46, jan. 2005. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)32084-8](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)32084-8). Acesso em: 05 abr. 2022.

YANG, Jeng-Fu *et al.* Prevalence and clinical significance of HGV/GBV-C infection in patients with chronic hepatitis B or C. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, n. 59(1):25-30, 1 feb. 2006. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495630/>. Acesso em: 20 jul. 2022.

ZHANG, W. *et al.* Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. **HIV Medicine**, v. 7, n. 3, p. 173-180, apr. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00366.x>. Acesso em: 8 ago. 2022.

ZUCKERMAN, Arie J. Chapter 70 - Hepatitis Viruses. *In*: BARON, Samuel (ed.). **Medical Microbiology**. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7864/>. Acesso em: 26 jul. 2022.