

**INTERFERÊNCIA DO VÍRUS GBV-C EM PACIENTES
SOROPOSITIVOS PARA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
(HIV):
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**INTERFERENCE OF GBV-C VIRUS IN PATIENTS SEROPOSITIVE HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV):
A LITERATURE REVIEW**

David Ryan de MELO ¹, Ana Cecília Cavalcanti de ALBUQUERQUE,²

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

Resumo

Introdução: O vírus conhecido como vírus da hepatite G (GBV-C,) embora pouco estudado, é um vírus com grande distribuição e muito comum na população mundial. Muito tem se falado nos últimos anos sobre a relação entre o GBV-C e o HIV, sendo que o primeiro pode promover um retardamento na progressão do segundo, proporcionando ao paciente infectado pelo HIV uma sobrevida melhor. Trabalhos relatam que pacientes co-infectados HIV/GBV-C apresentam uma sobrevida maior e retardo no desenvolvimento da imunodeficiência, quando comparados com indivíduos infectados somente pelo HIV. **Objetivo:** Descrever os aspectos epidemiológicos da co-infecção GBV-C/ HIV e a influência do GBV-C em relação à sobrevida dos linfócitos T CD4+ e carga viral em pacientes infectados pelo HIV. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura narrativa. Os dados foram extraídos das bases de dados Scielo, PubMed, Medline, LILACS, utilizando os descritores: Infecções por HIV, Vírus GBVC, Co-infecção, Linfócito T, Carga viral. O estudo foi realizado no período de setembro de 2016, com trabalhos publicados nos últimos 20 anos. Os critérios de inclusão foram artigos em inglês e português, textos publicados em sites, livros e como critérios de exclusão, artigos incompletos, publicações que não se enquadravam com a temática do estudo. **Conclusão:** As pesquisas atuais do GBV-C, aos quais testam “in vitro” a capacidade das diferentes proteínas transcritas pelo genoma do GBV-C, em inibir a replicação do HIV é algo promissor para a população. Sendo assim, procurou-se abordar neste artigo, estudos que comprovassem resultados positivos entre a relação do GBV-C e do HIV, em relação a um melhor prognóstico, todavia seriam necessários mais estudos para deixar mais claro esse tipo de relação.

Descritores: Infecções por HIV, Vírus GBV C, Co-infecção, Linfócito T, Carga viral.

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

INTRODUÇÃO

O GBV-C, conhecido como vírus da hepatite G teve sua descoberta através de estudos iniciados a partir da década de 1960, mas por não ter apresentado grande influências no quadro clínico dos pacientes, foi ignorado durante décadas¹. Somente após os estudos realizados por Toyoda² e Heringlake³, o interesse pelo GBV-C ficou incontestável. O GBV-C mesmo que pouco estudado é um vírus com grande distribuição e muito comum na população mundial⁴

Alguns Trabalhos que avaliaram pacientes co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) observaram que o GBV-C representa como um fator protetor para pacientes infectados pelo HIV, devido a um retardamento para progressão da Aids.^{5,6} Existe associação direta entre a contagem de linfócitos T CD4+ e a infecção pelo GBV-C, sugerindo a hipótese de que o GBV-C não só promove uma progressão mais lenta para a Aids, mas como também uma maior sobrevida, com menores taxas de mortalidade, em pacientes que já estão com a doença.^{2-3-5 7--8-9}

O HIV e o GBV-C apresentam tropismo e se replica na mesma célula, ou seja, em linfócitos T CD4+. Dessa forma alguns estudos “*in vitro*”, com células mononucleares do sangue periférico relatam que, infecções em linfócitos pelo GBV-C em momento anterior ao do HIV, inibem a replicação deste último e assim a carga viral é diminuída.⁵⁻⁶⁻¹⁰

O GBV-C não inibe e nem previne a entrada do HIV nas células, mas pode representar um efeito dificultador na replicação do HIV, pois possui uma interação direta e indireta entre os vírus durante o ciclo celular⁴. O objetivo do trabalho foi descrever os aspectos epidemiológicos da co-infecção GBV-C/HIV e a influência do GBV-C em relação à sobrevida dos linfócitos T CD4+ e carga viral em pacientes infectados pelo HIV.

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa. Os dados foram extraídos das bases de dados Scielo, PubMed, Medline, LILACS, utilizando os descritores: Infecções por HIV, Vírus GB C, Coinfecção, Linfócito T, Carga viral. O estudo foi realizado no período de setembro de 2016, com trabalhos publicados nos últimos 20 anos. Os critérios de inclusão foram artigos em inglês e português, textos publicados em sites, livros e como critérios de exclusão, artigos incompletos, publicações que não se enquadravam com a temática do estudo.

DISCUSSÃO

Epidemiologia do GBV-C e da Co-infecção GBV-C/HIV

O GBV-C e o HIV possuem fatores comuns quando se fala em formas de transmissão. Tanto o HIV como o GBV-C podem ser transmitidos por meio da relação sexual, da via parenteral e vertical. Dentre as vias de transmissão do GBV-C, a homossexualidade masculina apresenta maior probabilidade de transmissão¹¹. Segundo Sousa¹² cerca de 30 a 40 % dos homens que adquiriram o HIV pela via sexual são também positivos para o GBV-C.

O GBV-C possui altas taxas de prevalência em indivíduos usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, hemodialisados e pacientes transplantados. A transmissão parenteral do GBV-C ocorre em maior frequência quando detectadas em grupos de alto risco de infecção para hepatites virais B e C, pois apresentam rotas semelhantes de transmissão⁴

A transmissão materno-infantil do GBV-C também tem sido documentada. Um estudo que analisou crianças africanas com mães positivas para o GBV-C, encontrou taxas de 15% de crianças infectadas pelo mesmo vírus⁴. Já Halasz.¹³ encontraram 89% de transmissão vertical, sugerindo no entanto que mais pesquisas devem ser realizadas para constatar a persistência do GBV-C e a cura natural em crianças infectadas por esta via de transmissão.

A prevalência da co-infecção GBV-C/HIV varia de 15 a 40%, podendo chegar até 80% quando soma as prevalências do GBV-C pela detecção do RNA viral e

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

presença do anticorpo específico para o vírus^{3,14,15,16,17}. Portanto, a prevalência do GBV-C em pessoas vivendo com HIV/Aids é elevada, quando comparada com a presença da infecção do GBV-C em doadores de sangue saudáveis, cuja a prevalência varia entre 0,5 a 5% nos países desenvolvidos e de 5 a 18,9% nos que estão em desenvolvimento¹⁸

Interferência do GBV-C em pacientes infectados pelo HIV

A infecção aguda do HIV, segundo um estudo sobre etiologia e clínica do vírus, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que posteriormente aumentam, mas geralmente, não retornam aos níveis prévios à infecção¹⁹. Observa-se também, um aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que um. Este aumento de células T CD8+, provavelmente, reflete uma resposta T citotóxica potente, que é detectada antes do aparecimento de anticorpos neutralizantes¹⁹. A resposta celular do linfócito T CD4+ helper é bem relevante contra o HIV, demonstrando que a progressão para Aids está relacionada com incapacidade das células mononucleares em produzir citocinas do perfil TH1(IL-2, IL-12,IFN- γ) e promoverem a produção de citocinas da resposta TH2 (IL-4 e IL-10)²⁰

Um dos aspectos imunológicos envolvidos na interação GBV-C e o HIV é a inibição do co-receptor de quimiocina pelo GBV-C.²¹ As quimiocinas são secretadas por vários tipos celulares, incluindo leucócitos, células dendríticas, células endoteliais, células epiteliais, fibroblastos, hepatócitos e outras. As quimiocinas exercem sua função fisiológica através da ligação e ativação dos receptores de membrana celular. Elas têm sido implicadas numa variedade de condições inflamatórias e, mais recentemente, seus receptores têm sido identificados como co-receptores para infecção de células hospedeiras pelo HIV-1. Já foram caracterizados sete receptores específicos para CC-quimiocinas (CCR1-7), porém o que está envolvido na infecção pelo HIV é o CCR5.^{22,23}

A figura abaixo mostra os múltiplos mecanismos em relação a ação que o GBV-C exerce nos pacientes co-infectados com HIV.²¹

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

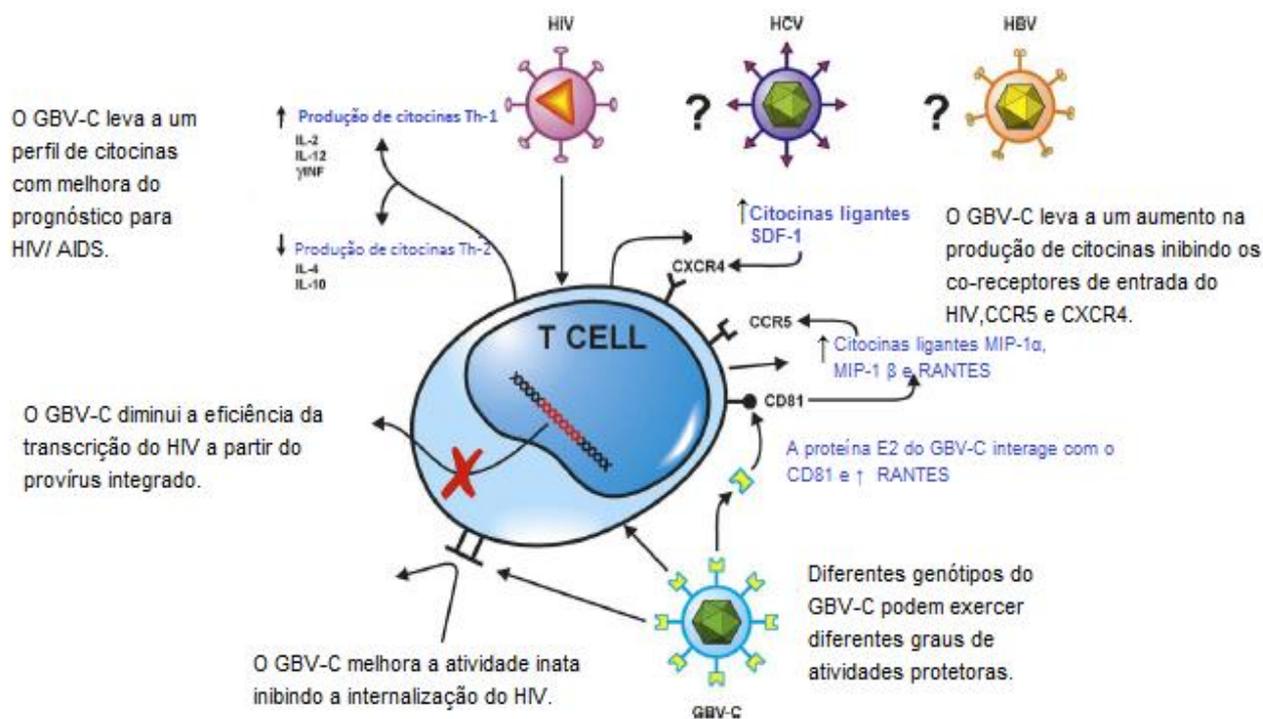


Figura: Esquema mostrando como o GBV-C influencia na replicação do HIV no Linfócito T CD4+.

Um estudo realizado com 80 pessoas soropositivas para o HIV/Aids na Itália foi observado uma prevalência de 21% de pacientes GBV-C RNA positivos. Também encontraram uma manutenção de citocinas do perfil TH1, interleucina-2, interleucina-12 e interferon- γ (IL-2, IL-12, interferon- γ) em pacientes co-infectados e redução de citocinas do perfil TH2 em pacientes GBV-C RNA negativos. Nessa pesquisa também foi observado que pacientes GBV-C RNA negativos apresentavam citocinas do perfil TH2 (IL-4 e IL-10) aumentadas e se mantinham estáveis nos pacientes GBV-C RNA positivos.¹⁶

Um estudo com pacientes alemães, homozigóticos para o receptor de quimiocinas CCR5, verificou que os níveis de CCR5 estavam bastante reduzidos em linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ em indivíduos GBV-C infectados, independentemente de apresentar o HIV. Foi observado que a proteína E₂ de pessoas GBV-C RNA positivos inibiria a expressão dos receptores CCR5 ao se ligarem a molécula CD81.¹⁰

Xiang et al.²⁴ ao avaliarem células mononucleares do sangue periférico infectadas com o vírus GBV-C “in vitro”, observaram que havia uma redução da replicação de cepas do HIV que usavam os co-receptores CCR5 e CXCR4, os quais são co-receptores de entrada do HIV na célula. A participação indireta do GBV-C seria por

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

meio da produção de citocinas que agem como ligantes naturais dos co-receptores. As citocinas RANTES (Regulated on Activation Normal T cell-Expressed and Secreted); proteínas inflamatórias dos macrófagos 1α (MIP- 1α); proteínas inflamatórias dos macrófagos 1β (MIP- 1β), seriam ligantes do CCR5 e o fator Derivado do Estroma (SDF-1), ligante do CXCR4²¹.

Nos casos de co-infecção do GBV-C e HIV tem se obtido resultados positivos por meio de análises que afirmam que a viremia do GBV-C está relacionada a uma baixa taxa de mortalidade entre os pacientes infectados pelo HIV. Um estudo sobre a infecção pelo GBV-C em pacientes hemofílicos infectados pelo HIV no Japão, observaram que os co-infectados apresentavam cargas virais menores de HIV, apesar de não haver diferença na progressão para AIDS e mortalidade entre os dois grupos^{2,3}

A confirmação do que dizia Toyoda² e Heringlake³ veio posteriormente, quando Levreré et al.⁸ realizaram um estudo com 97 franceses portadores de HIV durante cinco anos. Os resultados indicaram que o grupo GBV-C RNA positivo apresentou contagens de linfócitos T CD4⁺ maiores, menor progressão para AIDS e melhor sobrevida. Foi observado também que um número menor de pacientes com viremia positiva precisou iniciar a terapia anti-retroviral.

Heringlake³ e Tillmann¹⁴ e outros pesquisadores, em 2001 realizaram um estudo com 197 pacientes avaliando a relação entre o GBV-C e a progressão do HIV, e também a correlação entre a carga viral do GBV-C e a contagem das células T CD4⁺ e carga viral do HIV. Entre os pacientes positivos para GBV-C, a sobrevida foi significativamente maior e houve menor progressão para a AIDS quando comparado com o grupo de paciente negativos para o GBV-C. A carga viral do HIV foi menor entre pacientes identificados com GBV-C, todavia não houve correlação com a contagem das células T CD4⁺. Williams²⁵ ao estudar 271 pacientes co-infectados por um período de 11 anos observou que quando o paciente desenvolvia a soroconversão para o GBV-C, os pacientes apresentavam uma piora na infecção pelo HIV. Isso se deve devido à neutralização pelos anticorpos e clareamento do GBV-C e assim a ausência da interferência do GBV-C na infecção pelo HIV.

Embora já existir trabalhos que abordem a relação benéfica da co-infecção GBV-C e HIV, seria necessários trabalhos relacionados à qualificação e quantificação da carga viral do GBV-C, utilizando técnicas moleculares como ferramenta de

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

investigação para ajudar a esclarecer algumas dúvidas em relação a essa interação GBV-C e o HIV²⁶.

CONCLUSÃO

Os estudos indicam que a co-infecção entre GBV-C e HIV proporciona um prognóstico favorável para os pacientes HIV positivo, merecendo maiores investigações na área, sejam em relação à prevalência do GBV-C, co-infecção com o HIV e os possíveis mecanismos de interferência viral. Vários estudos avaliaram essa relação, e assim puderam fornecer maiores informações sobre o GBV-C, bem como sobre os seus efeitos nos pacientes HIV positivos. As pesquisas atuais do GBV-C, aos quais testam “*in vitro*” a capacidade das diferentes proteínas virais em inibir a replicação do HIV é algo promissor para a população⁴. Tendo em vista que, a resistência aos medicamentos antirretrovirais é um problema enfrentado por muitos pacientes HIV positivo, se faz necessário o desenvolvimento de novos estudos, sobre os possíveis benefícios que esta co-infecção traz, para contribuir com novas estratégias de tratamento para o HIV.

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

**INTERFERÊNCIA DO VÍRUS GBV-C EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA O
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV):
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

David Ryan de MELO¹, Ana Cecília Cavalcanti de ALBUQUERQUE,²

Summary

Introduction: The virus known as hepatitis G (GBV-C) although little studied, is a virus with great distribution and very common in the world population. Much has been said in recent years about the relation between GBV-C and HIV, wherein the first can promote a delay in the progression of the second, providing patients infected with HIV improved survival. Studies report that patients coinfecting HIV / GBV-C have a higher survival and delayed development of immunodeficiency, compared with only HIV infected individuals. **Objective:** To describe the influence of GBV-C in relation to the survival of CD4 + T lymphocytes and consequently the decrease in viral load in HIV-infected patients. **Methods:** A narrative literature review was conducted. Data were extracted from Scielo databases, PubMed, Medline, LILACS, using the key words: HIV Infections, Virus GBV C co-infection, T lymphocyte, viral load. The study was conducted from September 2016, with works published in the last 20 years. Inclusion criteria were articles in English and Portuguese texts published on websites, books and exclusion criteria, incomplete articles, publications that did not fit with the theme of the study. **Conclusion:** Current research GBV-C, to which test "in vitro" the capacity of different proteins transcribed by the genome of GBV-C in inhibiting HIV replication is a promising for the population. So, we tried to address in this article, studies which would conclusively prove positive relationship between GBV-C and HIV, for a better prognosis, but it would take more studies to make it clearer that kind of relationship.

Key words: HIV infections, virus GBV C coinfection, Lymphocyte T, viral load.

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

REFERÊNCIAS

- DEINHARDT F, Homes AW, Capps RB, et al. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of disease, serial passages and description of liver lesions. *Journal of experimental Medicine*. 1967, 125:673-88.
- TOYODA H, Fukuda Y, Hayakawa T, et al. Effect of GB virus C/hepatitis G virus co-infection on the course of HIV infection in hemophiliac patients in Japan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1998, 17:209-13.
- HERINGLAKE S, Ockenga J, Tillmann HL, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *Journal of Infectious Diseases*. 1998, 177:1723-6.
- MOTA, L. D, Germano, F. N, Barral, M. M. Vírus da hepatite g e a coinfeção em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana – revisão. *Revista Brasileira de Ciências Médicas e da Saúde. Janeiro/Dezembro*, 2013.
- XIANG, J. I. et al. Effect of coinfection with GB virus on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med*, v.345, n.10, p.707-14, 2001.
- WILLIAMS CF, Klinzman D, Yamashita TE, Xiang J, Polgreem PM, Rinaldo C, Liu C, Phair, J, Margolick JB, Zdunek D, Hess G, Stapleton JT. 2004. Persistent GB virus C infection and survival in HIV infected men. *New England Journal of Medicine*, 350:981-990. 2004.
- LEARY, T. P. et al. The sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol*, v.48, p.60-67, 1996.
- LEFRÈRE, J. J. et al. Carriage of GB Virus C/Hepatitis G Virus RNA Is Associated with a Slower Immunologic, Virologic, and Clinical Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease in Coinfected Persons. *J Infect Dis*, v.179, n.4, p.783-9, 1999.
- LEVI, J. E. et al. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA among Brazilian blood donors. *Ver Inst Med Trop*, v. 45, n.2, p.75-8, 2003.
- NATTERMANN, J. et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in Hepatitis G virus infection. *AIDS*, v.17, n.10, p.1457-62, 2003.
- FREY SE, et al. Homan SM, Sokol-Anderson M, et al. Evidence for Probable Sexual Transmission of the Hepatitis G Virus. *Clinical Infectious Diseases*, v. 34, n. 8, p. 1033-8, 2002.
- SOUSA, V. K. A. Desenvolvimento de técnica molecular para avaliação da carga viral do HGV\GBV-C em pacientes co-infectados pelo HIV-1. *Universidade Federal de São Paulo. São Paulo*, 2008.
- HALASZ R, Weiland O, Sällberg M. GBV virus C/hepatitis G virus. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2001.
- TILLMANN HL, HEIKEN H, Knapik-botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-co-infected patients. *New England Journal of Medicine*, 345:715-24, 2001
- KOZAL, M.J. et al. Prevalence of HIV and GBV-C coinfection and the likelihood of genotypic resistance development. 9th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections, abstract 671, 2002.
- NUNNARI, G. et al. Slower Progression of HIV-1 Infection in Persons with GBVirus C Co-Infection Correlates with an Intact T-Helper 1 Cytokine Profile. *Ann Intern Med*, v.139, p.26-30, 2003.

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

VAN DER BIJ, A. K. et al. GB Virus C Coinfection and HIV-1 Disease Progression: The Amsterdam Cohort Study. *J Infect Dis*, v. 191, p.678– 85, 2005.

MOHR, E. L.; STAPLETON, J. T. GB virus type C interactions with HIV:the role of envelope glycoproteins. *J. Viral Hepatitis*, v.16, p. 757-68, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Recomendações para terapiaantiretroviral emadultosinfectadospelo HIV – 2008. *Sériemanuais*, n.2, Ed.7, 2008.

SPELLBERG, B.; EDWARDS JR, J. E. Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, v.32, p.76–102, 2001.

BERZSENYI, M. D.; BOWDEN, D. S.; ROBERTS, S. R. GB virus C: Insights into co-infection. *J ClinVirol*, v. 33, p. 257–266, 2005

YANG, J-Y., TOGNI, M., WIDMER, U. Heterozygous defect in HIV-1 coreceptor CCR5 and Chemokine production. *Cytokine*, 11:1-7.1999.

HASEGAWA, H.; FUJITA, S.Chemokines and lymphocytes: The role ofm chemokines and their receptors in the immune system. *Cellular and Molecular Biology*, 47: 599-607.2001

XIANG, J. I. et al. Inhibitionof HIV-1 replicationby GB virus C infectionthroughincreases in RANTES, MIP-1 alpha, MIP-1 beta and SDF-1. *Lancet*, v.363, n.9426, p. 2040-6. 2004.

WILLIAMS CF, Klinzman D, Yamashita TE, Xiang J, Polgreem PM, Rinaldo C, Liu C, Phair, J,Margolick JB, Zdunek D, Hess G , Stapleton JT. 2004. Persistent GB virus C infectionansurvival in HIV infectedmen. *New EnglandJournalof Medicine*, 350:981-990. 2004.

SOUSA, V. K. A. Desenvolvimento de técnica molecular para avaliação da carga viral do HGV\GBV-C em pacientes co-infectadospelo HIV-1.*Universidade Federal de São Paulo*.São Paulo, 2008.

¹ Graduando do Curso de Biomedicina da Asces-Unita

² Docente doutora do Curso de Biomedicina da Asces-Unita