



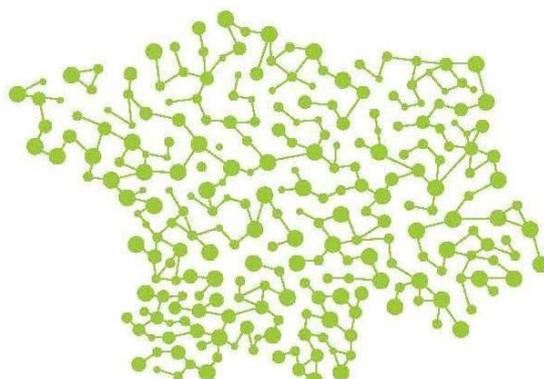
**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**INFECÇÃO PELO PEGIVIRUS HUMANO (HPgV) EM PESSOAS QUE VIVEM COM
O VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

MAIANNE YASMIN OLIVEIRA DIAS

**MANAUS
2023**



MAIANNE YASMIN OLIVEIRA DIAS

**INFECÇÃO PELO PEGIVIRUS HUMANO (HPgV) EM PESSOAS QUE VIVEM COM
O VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, como requisito para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas*.

Orientador: Prof^o Dr. Rajendranath Ramasawmy
Coorientadora: Prof^a Dra. Márcia da Costa Castilho

**Manaus
2023**

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

D541ii Dias, Maianne Yasmin Oliveira
Infecção pelo Pegivirus Humano (HPgV) em pessoas
que vivem com o Virus da Imunodeficiência Humana
(HIV) / Maianne Yasmin Oliveira Dias. Manaus : [s.n],
2023.
54 f.: color.; 28 cm.

Dissertação - Programa de Pós-graduação em Medicina
Tropical - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus,
2023.
Inclui bibliografia
Orientador: Ramasawmy, Rajendranath
Coorientador: Castilho, Marcia da Costa

1. Coinfecção. 2. Pegivirus Humano. 3. Virus da
Imunodeficiência Humana. I. Ramasawmy, Rajendranath
(Orient.). II. Castilho, Marcia da Costa (Coorient.). III.
Universidade do Estado do Amazonas. IV. Infecção pelo
Pegivirus Humano (HPgV) em pessoas que vivem com o
Virus da Imunodeficiência Humana (HIV)

FOLHA DE JULGAMENTO**INFECÇÃO PELO PEGIVIRUS HUMANO (HPgV) EM PESSOAS QUE VIVEM COM
O VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)****MAIANNE YASMIN OLIVEIRA DIAS**

“Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado”.

Banca julgadora:

**Prof. Rajendranath Ramasawmy, Dr.
Presidente**

**Profa. Cintia Mara Costa de Oliveira, Dra.
Membro**

**Profa. Myuki Alfaia Esashika Crispim, Dra.
Membro**

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus pelo dom da vida, proteção, ânimo, prosperidade, saúde e bençãos imensuráveis concedidas ao longo da minha trajetória. Aos meus pais, Anselmo da Silva Dias e Francisca das Chagas Oliveira Dias, e minhas irmãs, Ana Gabriele Oliveira Dias e Mariane Abigail Oliveira Dias, que me incentivaram em todo momento a continuar nesta árdua caminhada pelo conhecimento e aperfeiçoamento de habilidades.

Ao Programa Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT) e a Universidade do Estado do Amazonas (UEA) meus sinceros agradecimentos pela oportunidade de acesso aos conhecimentos imprescindíveis obtidos durante o curso de mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas.

Agradeço imensamente aos professores do curso por compartilharem conhecimento, experiências e dedicarem suas vidas a nos ensinar e nos incentivar. Aos meus orientadores Rajendranath Ramasawmy e Márcia Castilho por toda dedicação, palavra amiga, encorajamento, pela maestria e responsabilidade que me conduziram até o final do curso. Foi uma grande honra trabalharmos juntos ao longo desses meses. Jamais esquecerei o quanto acreditaram que eu chegaria até o final.

Agradeço imensamente a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), a qual tem sido minha casa desde 2014, se caracterizando como berço da minha formação profissional e acadêmica. Às colaboradoras do Núcleo de Assuntos Ético-regulatórios (NAER), Ana Beatriz Silva, Daniele Barreira, Maria Eduarda Leão e Maria Gabriela Vaz, que foram apoiadoras e incansáveis ao me auxiliar no gerenciamento do tempo, das atividades e de tantas demandas que surgiram ao longo do caminho.

Agradeço a brilhante equipe da Gerência de Virologia e ao grupo de pesquisa, em especial aos meus filhos do coração Isa Piauilino, Luis Felipe Alho, Yanka Rodrigues e minhas grandes amigas Bruna Monteiro e Liane Calado, que aceitaram o desafio junto comigo e me ajudaram durante todo o processo, seja com apoio moral e apoio técnico, mas de alguma maneira estiveram presentes.

Agradeço aos colegas de turma e ótimos profissionais que tive o privilégio de encontrar no curso, no qual compartilhamos apoio e diversas emoções atreladas a tantas aventuras. Em especial aos meus amigos Alícia Patrino, Edival Oliveira, Karol

Bentes, Ketlin Batista e Reinan Brotas pela linda amizade que construímos ao longo do curso que foi um divisor de águas em nossas vidas.

Agradeço às minhas conterrâneas Erika Gomes e Débora Sousa que foram companheiras de jornada dentro e fora do programa de pós-graduação, sorrimos e choramos juntas por cada pequena conquista alcançada. Às minhas gêmeas Kerolayne Lima, Ketlin Batista e Sasha Duarte por serem meu suporte emocional e me sustentarem em tantas nuances de sentimentos, foram fundamentais para que eu continuasse sorrindo mesmo em meio a tempestade.

Sou extremamente grata a tudo o que Deus me permitiu viver e à todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, em cada detalhe desta caminhada. Por fim, deixo a reflexão as palavras de Peter Drucker: *“Não se preocupe com a escassez de recursos; seja criativo com a abundância de oportunidades”*.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

O projeto foi apoiado pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior por meio de bolsa de estudos, durante os 24 meses de sua execução.

EPÍGRAFE

*“Ebenézer: Até aqui nos ajudou o SENHOR”
1 Samuel 7:12b*

RESUMO

O Pegivirus Humano (HPgV) promove viremia persistente e elevação de títulos sem sinais e sintomas evidentes. Estudos evidenciam que em pessoas que vivem com o HIV e HPgV, ocorre a redução dos linfócitos T e ativação imune patológica, aumentando a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV coinfectados, capaz de retardar a progressão para a aids. O HPgV possui prevalência alta a nível mundial, com taxa de infecção estimada em cerca de um sexto da população global. O estudo teve o objetivo de descrever as características clínicas de pessoas vivendo com HIV e coinfectadas com o HPgV acompanhadas no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), no período de 2014 a 2022, na cidade de Manaus-Amazonas. Foi um estudo transversal e retrospectivo que descreveu os achados laboratoriais dos participantes que consentiram a participação. Os dados foram coletados, a partir dos prontuários eletrônicos no sistema de atendimento médico da FMT-HVD (IDoctor) e plataforma de resultados de exames laboratoriais das pessoas vivendo com HIV/aids (Laudo aids). As informações coletadas foram registradas em planilha no Excel. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software estatístico R-4.2.3. No período de outubro de 2014 a dezembro de 2015, 49 pessoas aceitaram participar do estudo, 67% (33/49) são do sexo biológico ao nascer masculino e 33% (16/49) do feminino, com idade média de 31 (Δ 18-60), em 12,3% (6/49) foi possível detectar o HPgV e foi realizada a genotipagem de 02 pacientes, que correspondem aos genótipos 2b e 1a. Quanto carga viral para HIV, teve média inicial de $3,74\log_{10}$ ($1,60\log_{10}$ – $5,64\log_{10}$) e a quinta avaliação, apresentou a média de $2,1\log_{10}$, ($1,6\log_{10}$ – $4,8\log_{10}$). Para os linfócitos T CD4+, a média inicial foi $462,5/\text{mm}^3$ ($6/\text{mm}^3$ – $1,490/\text{mm}^3$) e na quinta avaliação, a média foi $574,7/\text{mm}^3$ ($7/\text{mm}^3$ – $1,565/\text{mm}^3$) e para o T CD8+, a média inicial foi de $1.025/\text{mm}^3$ ($271/\text{mm}^3$ – $2,766/\text{mm}^3$) e na quinta avaliação, a média foi de $737/\text{mm}^3$ ($172/\text{mm}^3$ – $1,399/\text{mm}^3$). O presente estudo foi o primeiro a estimar uma média prevalência de infecção do HPgV em uma população que vive com HIV em Manaus Amazonas. Pacientes positivos para HPgV apresentaram uma redução da carga viral do HIV em comparação a pacientes com HIV sem coinfecção com HPgV, seguindo o mesmo esquema de tratamento com antirretroviral.

Palavras-chave: Coinfecção. Pegivirus Humano. Virus da Imunodeficiência Humana.

ABSTRACT

Human Pegivirus (HPgV) promotes persistent viremia and elevated titers without obvious signs and symptoms. Studies show that in people living with HIV and HPgV, there is a reduction in T lymphocytes and pathological immune activation, increasing the survival of people living with HIV co-infected, capable of delaying the progression to aids. HPgV has a high prevalence worldwide, with an infection rate estimated at around one sixth of the global population. The study aimed to describe the clinical characteristics of people living with HIV and co-infected with HPgV followed at the outpatient clinic of the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), from 2014 to 2022, in the city of Manaus- Amazon. It was a cross-sectional and retrospective study that described the clinical and laboratory findings of participants who consented to participate. Data were collected from electronic medical records in the FMT-HVD medical care system (IDoctor) and the laboratory test results platform for people living with HIV/aids (aids Report). The information collected was recorded in an Excel spreadsheet. Statistical analyzes were carried out using the R-4.2.3 statistical software. From October 2014 to December 2015, 49 people agreed to participate in the study, 67% (33/49) were of male biological sex at birth and 33% (16/49) were female, with an average age of 31 (Δ 18-60), in 12.3% (6/49) it was possible to detect HPgV and genotyping was performed on 02 patients, corresponding to genotypes 2b and 1a. Regarding viral load for HIV, it had an initial average of $3.74\log_{10}$ ($1.60\log_{10}$ – $5.64\log_{10}$) and the fifth assessment showed an average of $2.1\log_{10}$, ($1.6\log_{10}$ – $4.8\log_{10}$). For CD4+ T lymphocytes, the initial average was $462.5/\text{mm}^3$ ($6/\text{mm}^3$ – $1,490/\text{mm}^3$) and in the fifth evaluation, the average was $574.7/\text{mm}^3$ ($7/\text{mm}^3$ – $1,565/\text{mm}^3$) and for T CD8+, the initial average was $1,025/\text{mm}^3$ ($271/\text{mm}^3$ – $2,766/\text{mm}^3$) and in the fifth evaluation, the average was $737/\text{mm}^3$ ($172/\text{mm}^3$ – $1,399/\text{mm}^3$). This study was the first to estimate the average prevalence of HPgV infection in a population living with HIV in Manaus, Amazonas. HPgV-positive patients showed a reduction in HIV viral load compared to HIV patients without HPgV co-infection, following the same antiretroviral treatment regimen.

Keywords: Coinfection. Human Pegivirus. Human Immunodeficiency Virus.

RESUMO LEIGO

O Pegivirus Humano (HPgV) é um vírus que foi conhecido como vírus GB tipo C (GBV-C) ou vírus da hepatite G (HGV), porém, no ano de 2011, descobriu-se que o Pegivirus não causava hepatites nos pacientes. Pouco se sabe sobre como é a história natural da contaminação pelo Pegivirus, mas sabemos que o Pegivirus não causa sintomas de doença que prejudique o corpo humano. Estudos mostram que as pessoas que vivem com o HIV e que estão contaminadas com o HPgV apresentam melhor condição de saúde, isso faz com o HIV não fique ativo no corpo do paciente. A transmissão do HIV e do HPgV entre humanos ocorre através do contato com o sangue contaminado, podendo ser passado por sexo sem camisinha, de mãe para filho ou em contato com algum objeto com sangue contaminado de outra pessoa. Quando a pessoa é contaminada com o HIV e o HPgV por muito tempo, se entende que ocorreu a interferência na atuação do HIV, ou seja, o HPgV agiu como protetor das células de defesa aumentando as chances de vida saudável do paciente. Este estudo teve o objetivo de descrever as características de um grupo de pessoas vivendo com HIV, que também estão contaminadas com o Pegivirus e foram atendidas na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), nos anos de 2014 a 2022, na cidade de Manaus-Amazonas. O estudo observou as informações registradas no passado através desses atendimentos médicos. As informações foram coletadas e registradas em uma ficha do estudo. No período de outubro de 2014 a dezembro de 2015, 49 pessoas aceitaram participar do estudo, 67% (33/49) são do sexo biológico ao nascer masculino e 33% (16/49) do feminino, com idade média de 31 (com variação de 18-60), e em 12,3% (6/49) foi possível detectar o HPgV. Quanto carga viral para HIV, teve média inicial de 3,74log₁₀ e a quinta avaliação, apresentou a média de 2,1log₁₀. Para os linfócitos T CD4+, a média inicial foi 462,5/mm³ e na quinta avaliação, a média foi 574,7/mm³ e para o T CD8+, a média inicial foi de 1.025/mm³ e na quinta avaliação, a média foi de 737/mm³. Pacientes positivos para HPgV apresentaram uma diminuição da carga viral do HIV quando comparamos a pacientes com HIV sem coinfeção com HPgV, seguindo o mesmo esquema de tratamento com antirretroviral.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha do tempo das descobertas relacionadas aos Pegivirus. Fonte: Samadi et.al., 2022.....	1
Figura 2: Organização genômica do HPgV-1 e do HCV. Fonte: Yu et. al, 2022.	2
Figura 3: Estrutura viral do Pegivirus. Fonte: Viralzone, 2014.....	3
Figura 4: Distribuição global do HPgV-1. BD: doadores de sangue; HR: população de alto risco. Fonte: Yu, et al, 2022.	4
Figura 5: Localização geográfica da região brasileira estudada na Amazônia Oriental e distribuição dos genótipos detectados do Pegivirus-1 humano por cidade.	5
Figura 6: Ciclo replicativo do vírus HIV. Fonte: Deeks et. al, 2015.....	7
Figura 7: Estatísticas globais sobre HIV. Fonte: UNAIDS, 2022.	8
Figura 8: Taxa de detecção de aids (por 100.000 hab.) e percentual de declínio ou incremento, segundo UF de residência, por ano de diagnóstico. Brasil, 2012 a 2022. Fonte: Boletim epidemiológico HIV/aids, 2023	9
Figura 9: Aumento da sobrevivência de indivíduos que vivem com HIV, também infectados pelo HPgV. Fonte: Xiang, et al, 2001	15

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

AIDS - *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

ARC - Complexo Relacionado à Aids

BPC – Boas Práticas Clínicas

CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CV-HIV – Carga Viral de Vírus da Imunodeficiência Humana

DNA – Ácido Desorribonucleíco

FMT-HVD – Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado

GBV-C – Vírus GB tipo C

HBsAg – Antígeno de Superfície da Hepatite B

HCV- Vírus da Hepatite C

HDV – Vírus da Hepatite D

HGV – Vírus da Hepatite G

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPgV – Pegivirus Humano

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde

PCR- Reação em Cadeia Polimerase

RNA -Ácido Ribonucleico

RT – Reverse Transcriptase

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCUD – Termo de Compromisso de Utilização de Dados

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Pegivirus Humano (HPgV)	1
1.1.1. Características do vírus e patogênese	2
1.1.3. Aspectos Epidemiológicos	3
1.1.4. Aspectos Clínicos	5
1.2. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV/aids)	6
1.2.1. Características do vírus e patogênese	6
1.2.2. Aspectos Epidemiológicos	8
1.2.3. Aspectos Clínicos	10
1.2.4. Terapia Antiretroviral	11
1.2.5. Diagnóstico	12
1.3. Coinfecção HIV/HPgV	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos	16
3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	17
4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS	32
5. CONCLUSÃO	32
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
7. ANEXOS	39
7.1. Parecer consubstanciado do CEP FMT-HVD	39

1. INTRODUÇÃO

1.1. Pegivirus Humano (HPgV)

O HPgV era previamente conhecido como vírus GB tipo C (GBV-C) ou vírus da hepatite G (HGV). Em 1967, através de uma inoculação experimental do soro com hepatite aguda do cirurgião conhecido como “GB”, surgiu um novo vírus desconhecido causador de doença semelhante em micos (1). Utilizando a técnica de inoculação de passagem GB, até 1995 haviam sido detectados dois novos vírus, denominados como GB vírus A (GBV-A) e GB Vírus B (GBV-B) em saguis, os quais desenvolveram hepatite. Ainda em 1995, ocorreu a identificação de um novo vírus no soro de pacientes com hepatite não-AE, o qual foi caracterizado com mais de 50% de similaridade com as sequências genéticas dos vírus GB tipo A e B e mais de 40% de homologia com as sequências do HCV (1,2), conforme figura 1.

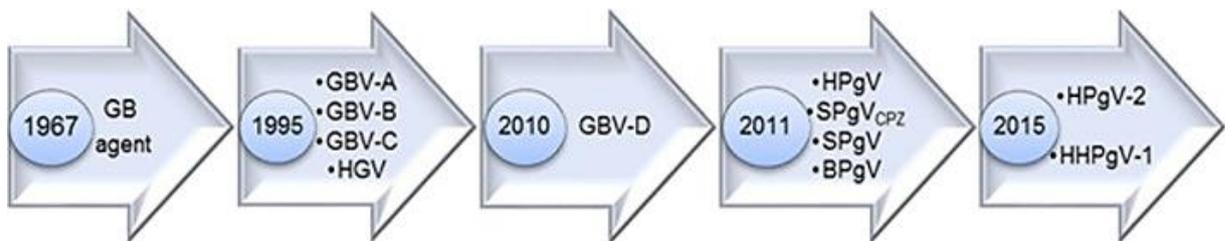


Figura 1: Linha do tempo das descobertas relacionadas aos Pegivirus. Fonte: Samadi et.al., 2022.

Por conta desses fatores, o novo vírus foi nomeado como GB vírus C (GBV-C) e classificado na família *Flaviviridae* (3) Após anos de pesquisa, em 2011 constatou-se que o vírus GBV-C não estava associado ao desenvolvimento de hepatites e, então, considerando as relações filogenéticas, organização do genoma e características patogênicas, nomearam um novo gênero chamado *Pegivirus*, o qual deriva de “Pe” para “persistente” e “G” ilustrando o histórico de nomenclatura do vírus, o qual possui como principal hospedeiro os mamíferos. Por infectar seres humanos, o GBV-C/HGV foi renomeado como Pegivirus Humano (HPgV) (2,4).

A transmissão do HPgV entre humanos ocorre através da exposição a sangue contaminado, utilizando a via de transmissão sexual, vertical e parenteral, sendo caracterizado como vírus linfotrópico não citopático, o que facilita a coinfeção com outros vírus, se tornando comumente encontrado em pessoas com outras doenças transmitidas pelo sangue ou sexualmente transmissíveis, tais como HIV e vírus da hepatite C (5). Além disso, há populações com maior susceptibilidade de

desenvolvimento da infecção por HPgV, tais como expostos a sangue e hemoderivados, pessoas que necessitam de hemodiálise e hemoderivados, hemofílicos e usuários de drogas (1,2).

1.1.1. Características do vírus e patogênese

O HPgV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Pegivirus* e é caracterizado como um vírus não patogênico, envelopado e esférico com cerca de 50nm de diâmetro, com RNA de fita simples e senso positivo, integrando aproximadamente 9.400 nucleotídeos, possuindo genoma viral análogo ao do vírus da hepatite C (Figura 2) (6). O vírus é descrito como linfotrópico e engloba 7 genótipos e vários subtipos, os quais estão em conformidade com a heterogeneidade do genoma de suas sequências totais ou parciais de nucleotídeos, sendo distribuídos geograficamente da seguinte maneira: genótipos 1 e 5 são predominantes na África, genótipo 2 (subtipo 2a e 2b) na Europa, América do Norte e sul, Ásia, genótipo 3 na Ásia, América do Sul e populações ameríndias, genótipo 4 nas Filipinas e Sudeste Asiático Continental, genótipo 6 na Indonésia, China e Japão e 7 na China (1).

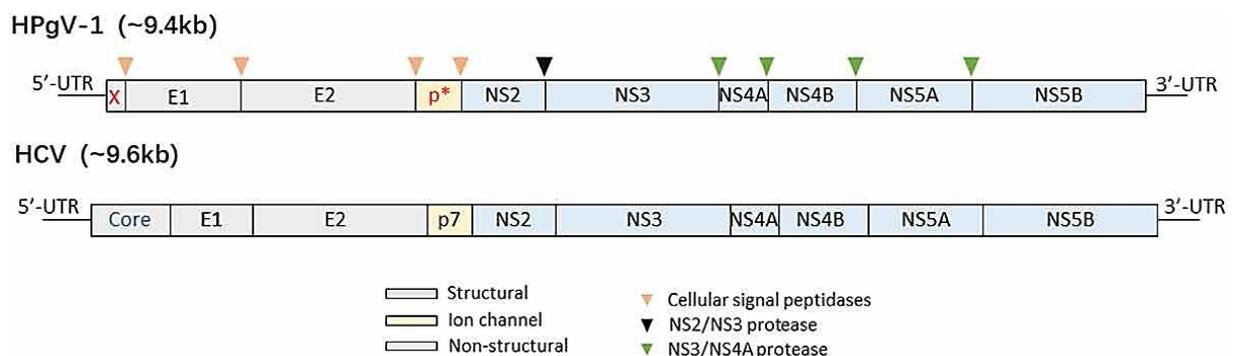


Figura 2: Organização genômica do HPgV-1 e do HCV. Fonte: Yu et. al, 2022.

Embora seu principal hospedeiro seja os mamíferos, há publicações recentes esclarecendo que o vírus pode infectar não mamíferos, demonstrando a versatilidade e adaptação a gama de hospedeiros. Apesar da literatura descrever a detecção da infecção em indivíduos saudáveis, não há relatos de manifestação clínica e nem ativação imune, sendo que 80% das pessoas imunocompetentes eliminam espontaneamente a viremia no intervalo de 48 meses após a infecção (2).

A infecção persistente está relacionada a capacidade do Pegivirus a inibir o reconhecimento imunológico e a ativação das células T, a qual é gerenciada pela glicoproteína HPgV E2, o que justifica a persistência viral por até 10 anos em indivíduos imunocomprometidos (Figura 3). Nesses pacientes, quando coinfetados, o HPgV antagoniza benefícios clínicos, retardando a progressão da doença e prolongando o tempo de sobrevivência. Porém, apesar de muitos estudos publicados a respeito do Pegivirus, o mecanismo discriminando o fator protetor ainda é inconclusivo (2,7).

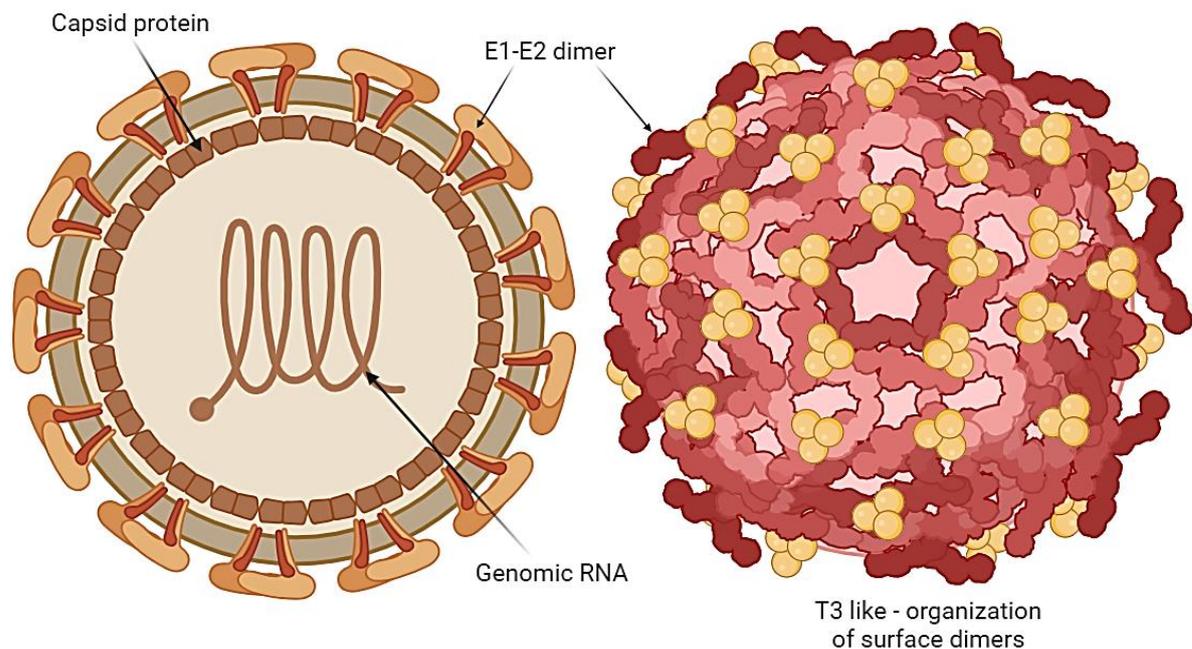


Figura 3: Estrutura viral do Pegivirus. Fonte: Viralzone, 2014.

1.1.3. Aspectos Epidemiológicos

O HPgV possui prevalência alta a nível mundial, com taxa de infecção estimada em cerca de um sexto da população global, com 750 milhões de pessoas, aproximadamente, apresentando viremia. Baseado em estudos de prevalência de anticorpo E2 e viremia, o Pegivirus classifica-se como um vírus comum (Figura 3). Categorizando pela população em geral e doadores de sangue saudáveis, a prevalência do Pegivirus variou de 0,8 a 44%, aproximadamente, enquanto na população de risco a variação foi de 1,8 a 75%, aproximadamente, apresentando taxa de prevalência superior a população em geral (8). Já nos países desenvolvidos, a taxa

de prevalência apresenta declínio significativo com 1,1 a 6% em pessoas saudáveis e 9 a 48% em população de risco. O Pegivirus apresenta maior prevalência nos países em desenvolvimento, do que nos países desenvolvido (figura 4) (2).

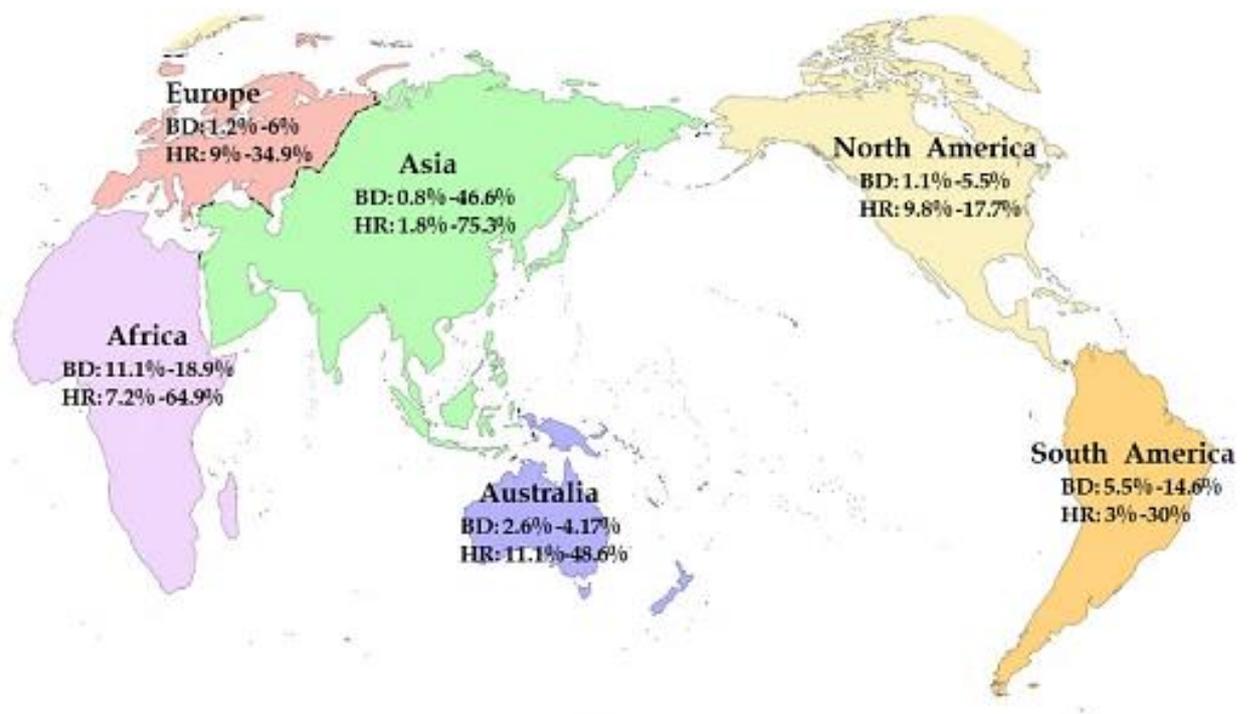


Figura 4: Distribuição global do HPgV-1. BD: doadores de sangue; HR: população de alto risco. Fonte: Yu, et al, 2022.

Um estudo de prevalência realizado em doadores de sangue no estado do Amapá - Brasil, mostrou a presença dos genótipos 1, 2 e 3, observando-se o de maior prevalência o genótipo 2 representado pelos subgenótipos 2A e 2B na região, conforme ilustrado na figura 5 (9). Este estudo surgiu como consequência de uma pesquisa metagenômica viral com o objetivo de detectar vírus emergentes em doadores de sangue em amostras da região amazônica do Brasil.

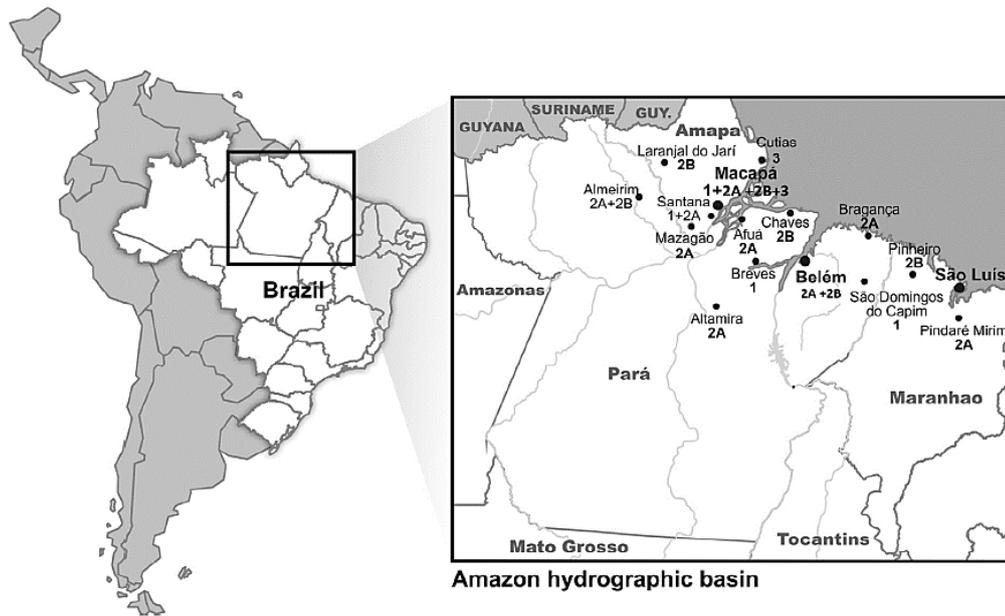


Figura 5: Localização geográfica da região brasileira estudada na Amazônia Oriental e distribuição dos genótipos detectados do Pegivirus-1 humano por cidade.

Esta discrepância expressiva da prevalência geográfica do HPgV está relacionada aos fatores socioeconômicos do país e região, os quais refletem consideravelmente o nível educacional, financeiro e bem-estar, os quais interferem nas condições médicas e de saúde da população local (4). Apesar de haver muitos estudos com o vírus ao redor do mundo, há um déficit de dados relacionados a soro prevalência do Pegivirus e genótipos circulantes no Brasil e região norte.

1.1.4. Aspectos Clínicos

O HPgV depende do metabolismo de um hospedeiro vivo para replicação e é descrito como vírus não patogênico. Entretanto, recentemente, tem se observado relação positiva entre a viremia do HPgV-1 e o risco aumentado de linfoma em indivíduos imunossuprimidos (2). Porém, estudos mostram o caráter protetor contra a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e outras doenças que possuem tropismo pelos linfócitos T, enfatizando relação vantajosa, a qual é refletida através do declínio das taxas de mortalidade entre os indivíduos coinfectados e sobrevivida prolongada (10). Entretanto, há expectativas a respeito de esclarecimentos sobre os mecanismos pelo qual o Pegivirus infecta as células e sobrevive em humanos, pois assim seria possível investir em bioterapia (11).

1.2. Virus da Imunodeficiência Humana (HIV/aids)

Os primeiros casos clínicos da condição imunossupressora foram datados de 1977 a 1978 nos Estados Unidos, Haiti e África Central. Em 1981, no Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, pesquisadores registravam os primeiros casos da chamada aids – *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), doença no qual os indivíduos apresentavam uma grave síndrome de imunodeficiência (12).

Entre 1983 e 1985 estudos buscavam formas de diagnosticar a origem viral da condição, e então, descobre-se que a aids é a fase final de uma doença causada por um retrovírus, que em 1986, recebeu a denominação de HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), que atinge as células T, mais especificamente as células T CD4+. O vírus foi estudado e isolado em diferentes concentrações fluidas e orgânicas, como: sangue, esperma, secreções vaginais, saliva, urina e leite materno. Não há registros de infecção por meio de saliva ou urina (12,13). A transmissão pode ocorrer por meio de transfusões sanguíneas, uso compartilhado de seringas/agulhas, relações sexuais ou na gravidez - durante a gravidez, no parto ou no aleitamento materno (14).

Na fase inicial da doença, ocorre sintomatologia inespecífica como febre e mialgia. Na sequência, ocorre um longo período de latência até que os níveis de CD4+ estejam deprimidos. Com o sistema imunológico comprometido, o indivíduo se torna vulnerável a uma grande variedade de doenças graves, chamadas “infecções oportunistas” (15,16).

1.2.1. Características do vírus e patogênese

O HIV é um retrovírus (vírus RNA) da família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*, que apresenta dois tipos biológicos (HIV-1 e HIV-2), que embora difiram geneticamente, ambos causam a doença de evolução crônica, com prolongado período de latência clínica e persistente replicação viral nas células T CD4 positivas (17). A transmissão pode ocorrer de diversas formas, com destaque para a prática sexual sem preservativo, transmissão vertical mãe/filho, contato com sangue e compartilhamento de objetos perfurocortantes contaminados (18). O vírus HIV integra o seu genoma nas células infectadas, principalmente os linfócitos T, gerando alterações nos genes destas células, levando a destruição das mesmas e determinando a depleção no sistema imune (19).

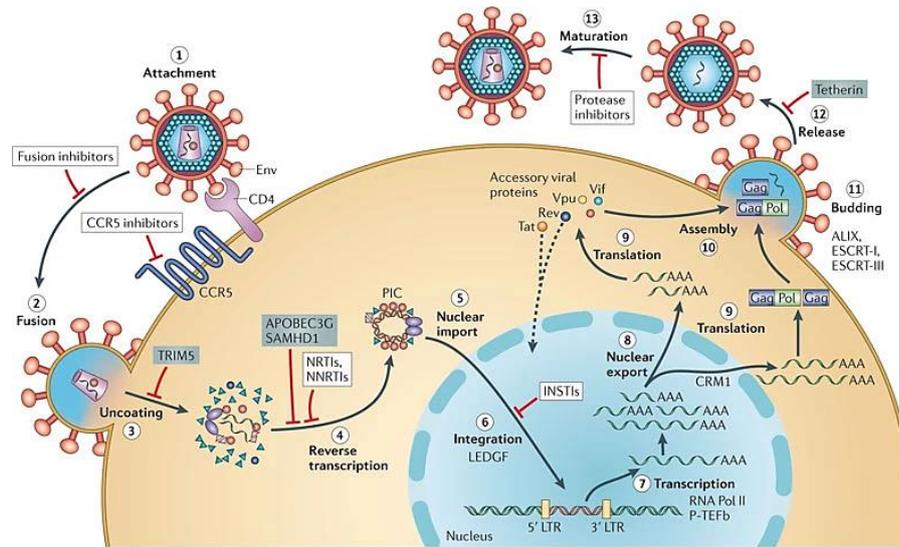


Figura 6: Ciclo replicativo do vírus HIV. Fonte: Deeks et. al, 2015.

O vírus caracteriza-se pela presença da enzima transcriptase reversa, que permite a transcrição do RNA viral em DNA. O DNA viral é copiado em RNA mensageiro, transcrito em proteínas virais e então ocorre a montagem do vírus, e posteriormente, a gemulação. A molécula CD4+ age como receptor do vírus e passa a mediar a invasão celular, por isso as principais células infectadas são aquelas que apresentam uma molécula CD4+ em sua superfície: principalmente os linfócitos CD4+ e macrófagos (20). No entanto, a molécula CD4+ não é o único receptor do HIV. Existem outras células que também são susceptíveis a infecção viral mesmo sem possuir a molécula CD4+ em sua superfície. São chamadas de “correceptores” do HIV: as moléculas CXCR4 e CCR5 auxiliam na estabilização da ligação da proteína gp120 do HIV com o receptor CD4+ (21), conforme ilustra a Figura 6 (22).

Uma vez dentro da célula, nas primeiras seis horas de infecção ocorre a conversão do RNA viral em DNA, no citoplasma celular. A dupla fita de DNA formada é integrada ao genoma do hospedeiro por meio da enzima integrase, onde passa a se replicar e posteriormente é liberada para a corrente sanguínea, partindo para infectar outra célula (21). Na evolução da infecção até o desenvolvimento da aids, o indivíduo inicialmente apresenta infecção retroviral aguda, com alta viremia, podendo se estender até quatro semanas. A soro conversão ocorre entre duas e quatro semanas após a transmissão do vírus (23).

1.2.2. Aspectos Epidemiológicos

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) que apresentavam estimativas até o fim de 2022, apontam que globalmente, 39 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com o HIV, e destas, 29,8 milhões possuem acesso à terapia antirretroviral (figura 7). O relatório estima que, desde o início da epidemia, mais de 1,3 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV e que mais de 630 mil pessoas morreram por conta de doenças relacionadas à aids. As mortes relacionadas à aids tiveram um aumento em 2004, e desde então, foram reduzidas em mais de 69%, ao passo que desde 2010, a mortalidade diminuiu 51% (24).

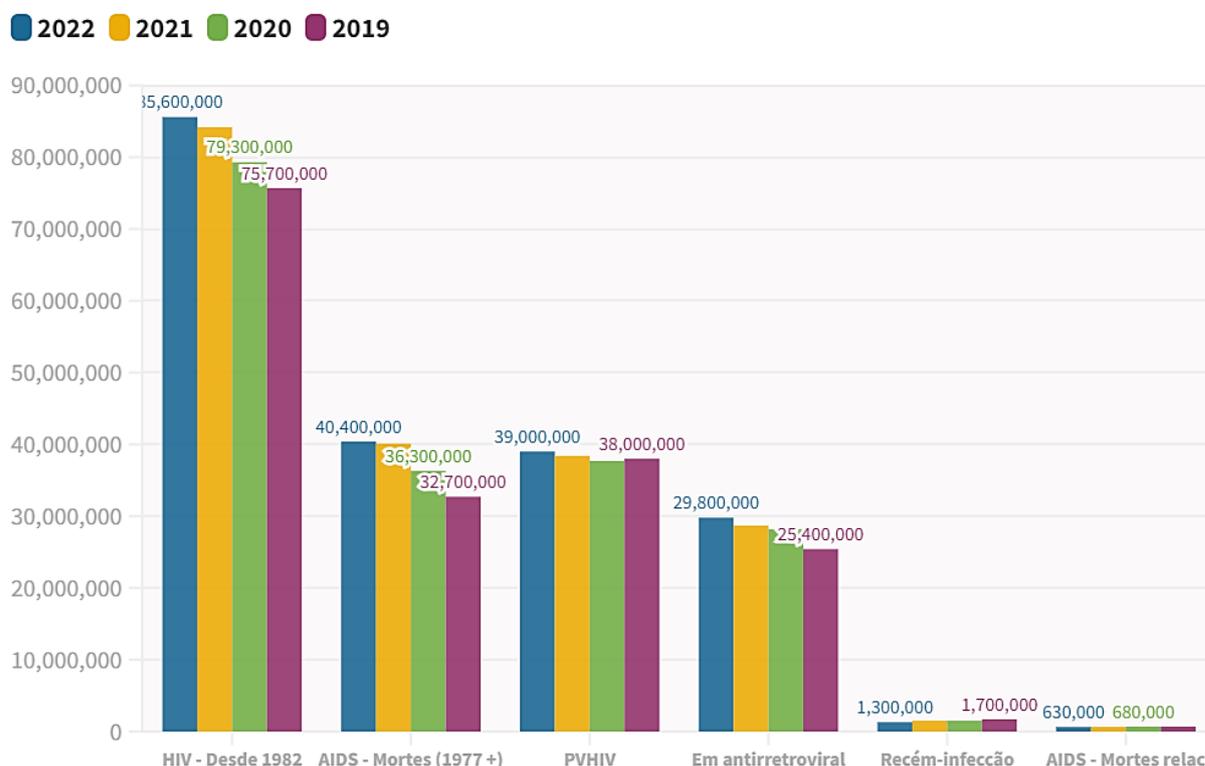


Figura 7: Estatísticas globais sobre HIV. Fonte: UNAIDS, 2022.

De acordo com relatório da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), estima-se que o número de novos casos de HIV na América Latina tenha aumentado 21% desde 2010, com aproximadamente 120 mil novas pessoas infectadas em 2019. A epidemia de HIV na Região das Américas afeta principalmente alguns grupos populacionais chave, incluindo homossexuais e homens que fazem sexo com homens, mulheres trans e trabalhadores(as) do sexo. Na América Latina esses grupos são responsáveis por aproximadamente metade das novas infecções. Quanto a

mortalidade, o índice de morte relacionadas à aids diminuiu de 41 mil em 2010 para 37 mil em 2019 (25).

No Brasil, de 2019 a 2021, foram registrados 81.149 casos de aids, considerando as notificações no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), com uma taxa de detecção de 16,05/100 mil habitantes, totalizando, no período de 1980 a 2021, 1.045.355 casos de aids detectados no país. No período de 2021 a 2022, verificou-se aumento na taxa de detecção de aids em 20 estados do país, sendo o maior percentual observado em Roraima (19,7%), Maranhão (18,2%), Ceará (13,7%), Espírito Santo (13,4%) e Acre (11,9%) (figura 8). Na região norte, os estados de Roraima (34,5%), Amazonas (32,3%), Pará (26,3%) e Amapá (25%) estão entre as UF com maiores valores referente às taxas de detecção de aids em 2022 (figura 8). Em relação ao *ranking* de capitais, Belém e Manaus apresentaram as maiores taxas, com 58,4 e 54,1 casos/100 mil habitantes, respectivamente (26–28).

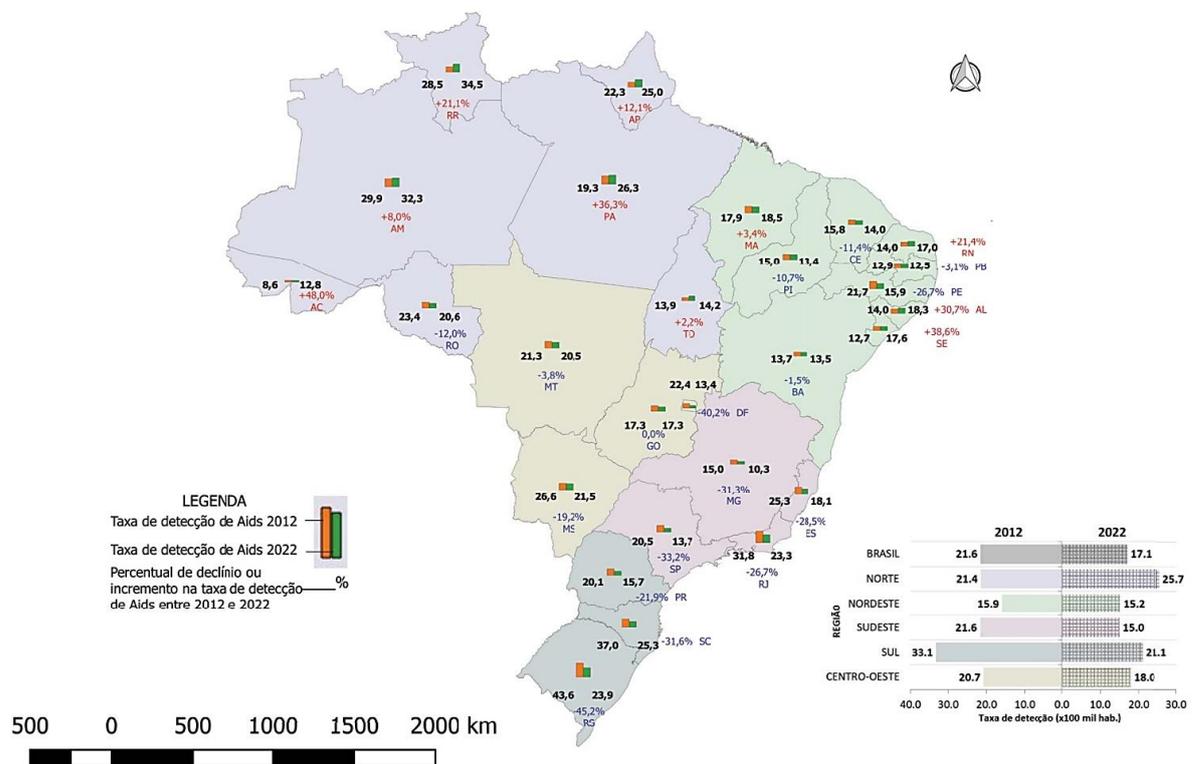


Figura 8: Taxa de detecção de aids (por 100.000 hab.) e percentual de declínio ou incremento, segundo UF de residência, por ano de diagnóstico. Brasil, 2012 a 2022. Fonte: Boletim epidemiológico HIV/aids, 2023

No estado do Amazonas, a taxa bruta de mortalidade foi 7/100 mil habitantes em 2020. Desde 2015, o Amazonas se destaca entre os estados que apresentam elevados coeficientes de mortalidade, ao lado do Rio de Janeiro e Pará, e em 2013

chegou a ser o segundo maior do país (29). O maior índice de mortalidade por aids registra-se na capital, que apresenta aumento significativo a cada ano. Os casos concentram-se em Manaus (86,7%), seguida por Parintins (2,3%), Itacoatiara (1,5%) e Tabatinga (0,1%). Em 2018, Manaus ocupou o 5º lugar no *ranking* das maiores taxas de detecção de HIV. A incidência é maior entre homens, e a idade mais prevalente é de 24 a 34 anos (26).

1.2.3. Aspectos Clínicos

Indivíduos infectados pelo HIV podem levar um tempo variável para desenvolver a aids, podendo demorar décadas, e há aqueles que nunca desenvolvem no quadro clínico de aids, chamados de “HIV não progressores”, que apresentam controle natural da infecção e permanecem assintomáticos. A infecção pode ser dividida em 3 fases: infecção aguda, fase assintomática (latência clínica ou incubação) e aids (30,31).

O estágio de infecção aguda também é chamado de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária e ocorre entre 2 e 4 semanas após a infecção, manifestando-se clinicamente em aproximadamente 50 a 90% dos pacientes. A infecção aguda se caracteriza pela viremia elevada e resposta imune intensa, com rápida queda na contagem de linfócitos T CD4+, devido grandes porções do vírus estarem sendo produzidos no organismo, utilizando essas células para replicação (32). Nos níveis máximos da viremia, os indivíduos podem desenvolver sintomas semelhantes à influenza, com garganta inflamada, febre, linfadenopatia e exantema. Tais manifestações clínicas podem variar e se agravar, entre outros sintomas de infecção viral que podem ser apresentados, estão faringite, mialgia, artralgia, ulcerações mucocutâneas (mucosa bucal, esôfago e/ou genitália), cefaléia, fotofobia, perda de peso, náuseas e vômitos (30,33).

O estágio assintomático, também chamada “infecção HIV crônica”, pode durar de alguns meses a anos e os seus sintomas clínicos são mínimos ou inexistentes. Os exames sorológicos para o HIV são reagentes e a contagem de linfócitos T CD4+ pode estar estável ou em declínio, durante essa fase, o HIV está ativo, mas a replicação se dá em níveis muito baixos (31). Para indivíduos que não estão em tratamento, essa fase pode durar cerca de uma década. Entre o meio e o fim desse período, a carga viral do indivíduo começa a aumentar e a contagem de linfócitos T CD4+ tendem a diminuir. Como o sistema imunológico enfraquece, alguns sintomas podem começar

a se manifestar, de forma inespecífica e variável e, também podem ocorrer processos oportunistas de menor gravidade, que por definição não são definidores de aids, conhecidos como ARC (complexo relacionado à aids). São indicativos de ARC: candidíase bucal, leucoplasia bucal, linfadenopatia generalizada, diarreia, febre, astenia, sudorese noturna e perda de peso superior a 10% (30,34,35).

A aids é a fase clínica definida mediante a presença de linfócitos T CD4+ <200 células/mm³ ou estágio clínico 3 ou 4 definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (30). Nesse estágio, o indivíduo imunossuprimido se torna mais vulnerável e susceptível a infecções oportunistas, diferente dos demais indivíduos que possuem resposta imune competente frente aos microrganismos patogênicos. As infecções oportunistas apresentam maior caráter de gravidade e agressividade, podendo ser causadas por vírus, fungos, bactérias e protozoários (36).

1.2.4. Terapia Antiretroviral

O primeiro medicamento utilizado no tratamento contra o HIV foi a zidovudina, até então utilizado como antineoplásico, na década de 1980. Atualmente o seu uso não é mais recomendado no tratamento da infecção em adultos, se limitando na transmissão vertical (mãe para filho) no momento do parto, na profilaxia de bebês expostos ao HIV, em bebês e crianças infectadas pelo HIV (37). Com o desenvolvimento dos inibidores de protease do HIV na década de 1990, foi possível introduzir a terapia antirretroviral combinada, o que permitiu suprimir a carga viral por um longo período e resultando em uma reconstituição imunológica significativa, prologando a vida do paciente e tornando o HIV uma infecção controlável (38).

A terapia antirretroviral (TARV) é uma combinação de medicamentos com diferentes ações sobre o processo de replicação viral e/ou introdução viral. As classes de medicamentos são: os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidores da integrase e inibidores de entrada (39).

No Brasil, todas as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), independente da estratificação clínica e/ou imunológica devem ter o início imediato da terapia antirretroviral (TARV) (40). A celeridade da prescrição da TARV no diagnóstico do HIV ajuda a alcançar o objetivo da Organização Mundial da Saúde (OMS) que é melhorar a qualidade de vida das PVHA, fazendo parte dos quartos objetivos que é 95% de todas as PVHA deverão ter o diagnóstico, 95% destas deverão estar em TARV, 95%

destas devem atingir a supressão da carga viral, 95% destas com qualidade de vida (41,42).

A início imediato da TARV, medicamentos com menos efeitos colaterais, a quantidade de comprimidos pode interferir na adesão do tratamento (43). O tratamento inicial em adultos é composto por 2 comprimidos diários (tenofovir+lamivudina e dolutegravir), a adesão inicial é essencial para sucesso da terapia, evitando resistência virológica. Segundo o Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT), falha virológica é caracterizada, quando: os dois últimos exames de consecutivos de CV-HIV com intervalo de 4 semanas entre eles, ter CV-HIV superior a 500 cópias/mL e em uso regular da TARV por pelo menos 6 meses (40).

A resistência aos medicamentos do HIV-1 (HIVDR) é um problema significativo para alcançar uma supressão viral sustentável através da TARV. Isso ocorre devido à supressão viral restrita em pessoas no TARV, que é causada principalmente pela maior adesão ao tratamento. O uso de genotipagem, exame que identifica o polimorfismo de genes específicos do HIV é relevante e guia a clínica na decisão da TARV mais adequada para supressão da carga viral do HIV (44).

1.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo HIV deve ser preciso, rápido e seguro. Deve-se considerar os dados epidemiológicos, de prevalência e a população-alvo de testagem para decisão do melhor fluxo e testes laboratoriais. Os testes detecção do HIV são usados geralmente em 3 situações: triagem sorológica em banco de sangue, estudos de vigilância epidemiológica e no diagnóstico de rotina da infecção pelo HIV (45).

A infecção pelo HIV compreende três fases, que são caracterizadas por sintomas clínicos e marcadores biológicos. A primeira é a fase aguda que se caracteriza pela rápida replicação viral e elevação da produção do antígeno p24, seguida da segunda fase em que acontece o declínio da carga viral e do antígeno p24 e o sistema imunológico começa a produzir os anticorpos e, na terceira fase a replicação viral se torna contínua, com o enfraquecimento do sistema imunológico e o declínio dos linfócitos T CD4+ (46).

Os testes rápidos são ensaios imunocromatográficos, que devido a sua praticidade, baixo custo e rapidez no diagnóstico vem sendo utilizado no rastreio da infecção pelo HIV, em média o resultado é liberado em torno de 30 minutos, não

precisa de um ambiente com estrutura laboratorial (47,48). São considerados *point of care*, podendo ser realizado em ambiente clínico e extramuro.

No Brasil, um teste rápido positivo, deve ser seguido de um segundo teste de metodologia diferente, com a recomendação de caso positivo, deve ser confirmado com um exame de quantificação de RNA-HIV (47). Para garantir um resultado confiável, o FDA e OMS, exigem teste com uma sensibilidade $\geq 99\%$ e especificidade $\geq 99\%$ (48).

Existem limitações que precisam ser analisadas e reforçadas, que são: erro na execução do teste, erro na leitura e interpretação do resultado, falta de controle de qualidade e falta de registro que permita o rastreamento (49).

Os testes rápidos foram adaptados para o autoteste, permitindo que pessoas que não se sentem bem em ambiente clínico, que não tem acesso aos serviços de saúde possam realizar o exame de HIV no local mais confortável e acolhedor. A própria pessoa faz o processo de coleta da amostra, sangue ou fluido oral, com a ajuda de uma bula que orienta desde a coleta até a interpretação. Independentemente do resultado, o fornecedor disponibiliza ajuda, através de atendimento por telefone ou site (48).

O Autoteste é uma nova ferramenta que amplia o acesso ao diagnóstico do HIV, é distribuído de forma gratuita no SUS e funciona como uma ligação entre o usuário e serviço de saúde. Em caso de exame reagente, o usuário deve procurar o suporte de um profissional ou um serviço de saúde para realização de exames complementares e confirmação do diagnóstico (50).

Existem 5 gerações de ensaios imuno enzimáticos, que usam diferentes antígenos. Essas preparações utilizam peptídeos sintéticos ou proteínas recombinantes dos antígenos e anticorpos, que reduzem ainda mais a janela imunológica e aumenta a sensibilidade e especificidade (46).

O teste de quantificação do RNA-HIV, usando a técnica de PCR e é utilizado como parâmetro no diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HIV, através da avaliação do uso da TARV e de falha virológica. O exame de genotipagem do HIV é um exame utilizado para avaliar a resistência a medicamentos antirretrovirais, analisando a sequência do gene Pol do HIV, incluindo as regiões de ligação dos medicamentos (51).

1.3. Coinfecção HIV/HPgV

A coinfecção HIV/HPgV de forma persistente, tem sido proposta como capaz de reduzir a ativação de linfócitos T, interferindo na replicação do HIV-1 e aumentando a sobrevivência dos coinfectados, capaz de retardar a progressão para a aids (7). Esses indivíduos apresentavam diminuição dos índices de mortalidade e uma melhora nas condições clínicas, avaliados pela redução da carga viral e aumento da contagem de linfócitos T CD4 (52) (53) (Figura 9).

Nos coinfectados, o efeito protetor, parece acontecer principalmente durante a fase crônica do HIV, o HPgV parece proteger de doenças associadas ao HIV (54). As respostas imunes específicas mediadas por células T desempenham um papel importante no controle da infecção pelo HIV, essas respostas podem retardar a progressão da doença (54). Assim, o efeito indireto do HPgV sobre a progressão do HIV através da melhora da resposta imune, poderia ser explicado por uma reação cruzada, a infecção pelo HPgV estabelecida, levaria a essa resposta T citotóxica mais intensa contra o HIV, apresentando maior controle sobre a replicação da infecção mais recente (55).

Pessoas com essa resposta direta contra o HIV, apresentam geralmente progressão mais lenta (56), e uma correlação positiva entre a carga viral do HIV e a porcentagem de células T CD8 + CD38 e que a viremia pelo HPgV se associava a diminuição de CD38 nos linfócitos T CD4, T CD8 e de *CCR5* nos linfócitos T CD8, independente da carga viral do HIV-1, concluindo que essa associação celular poderia constituir um dos mecanismos envolvidos na proteção conferida por esse vírus (52).

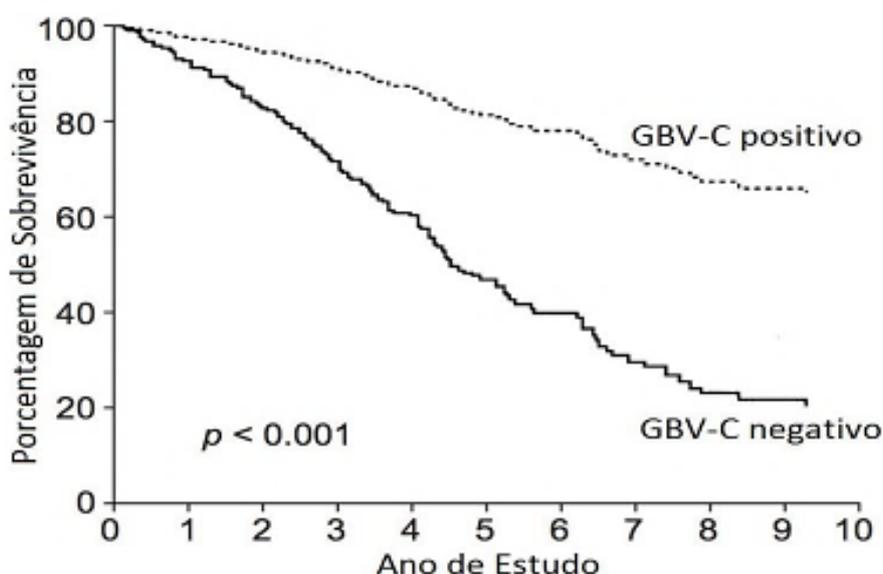


Figura 9: Aumento da sobrevivência de indivíduos que vivem com HIV, também infectados pelo HPgV. Fonte: Xiang, et al, 2001

A literatura descreve pouco sobre o curso natural da infecção pelo HPgV, bem como sobre a biologia molecular. No entanto, sabe-se que o Pegivirus promove viremia persistente e elevação de títulos sem sinais e sintomas evidentes da doença, além de infectar um em cada seis indivíduos no mundo. Entretanto, estudos mostram que as pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana apresentam diminuição da doença nos casos em que há a coinfeção com o HPgV, estimulando a redução dos linfócitos T e ativação imune patológica (54).

Estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais tem apresentado resultados favoráveis relacionados ao HPgV-1, demonstrando que o Pegivirus parece desenvolver um fato protetor nas pessoas coinfectadas. Porém, ainda há discussões subjacentes necessárias, tais como ciclo biológico, mecanismo de persistência e eliminação, interações virais com o sistema imune do hospedeiro e coinfeção. O presente estudo se faz substancial por ser desenvolvido em região com poucas pesquisas que abordem aspectos da coinfeção e descrever o comportamento longitudinal em população procedente da região amazônica, uma vez que o Amazonas tem crescimento linear das pessoas que vivem com HIV.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Descrever a infecção pelo HPgV em pessoas que vivem com o HIV, acompanhadas no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever o comportamento longitudinal de marcadores de progressão para imunodeficiência, por meio dos achados laboratoriais;
- Determinar os genótipos do HPgV circulante na população do estudo;
- Demonstrar o perfil da população positiva para a infecção do HPgV.

3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

O resultado da dissertação está descrito no formato de rascunho de artigo a ser submetido na Revista Viruses.

INFECÇÃO PELO PEGIVIRUS HUMANO (HPgV) EM PESSOAS QUE VIVEM COM O VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

Maianne Yasmin Oliveira Dias¹, Bruna da Silva Monteiro², Reinan Brotas Ferreira^{1,6}, Isa Cristina Ribeiro Piauilino¹, Luís Felipe da Silva Alho¹, Yanka Karolinna Batista Rodrigues¹, Josué Lacerda de Souza³, José do Espírito Santo Júnior⁵, Márcia da Costa Castilho⁶, Rajendranath Ramasawmy^{1,3,4,5,6}

1 Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT/UEA), Manaus, Amazonas, Brasil.

2 Programa de Iniciação Científica da FMT-HVD (PAIC/FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil.

3 Programa de Pós-graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal – Rede BIONORTE (PPG-BIONORTE/UEA), Manaus, Amazonas, Brasil.

4 Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Amazonas, Brasil.

5 Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA/UFAM), Manaus, Amazonas, Brasil.

6 Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brasil.

*Corresponding author:

E-mail: ramasawmy@gmail.com

Resumo

O Pegivirus Humano (HPgV) promove viremia persistente e elevação de títulos sem sinais e sintomas evidentes. Estudos evidenciam que em pessoas que vivem com o HIV e HPgV, ocorre a redução dos linfócitos T e ativação imune patológica, aumentando a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV coinfectados, capaz de retardar a progressão para a aids. O HPgV possui prevalência alta a nível mundial, com taxa de infecção estimada em cerca de um sexto da população global. O estudo teve o objetivo de descrever as características clínicas de pessoas vivendo com HIV e coinfectadas com o HPgV acompanhadas no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), nos anos de 2014 a 2022, na cidade de Manaus-Amazonas. Foi um estudo transversal e retrospectivo que descreveu os achados clínicos e laboratoriais dos participantes que consentiram a participação. Os dados foram coletados, a partir dos prontuários eletrônicos no sistema de atendimento médico da FMT-HVD (IDoctor) e plataforma de resultados de exames laboratoriais das pessoas vivendo com HIV/aids (Laudo aids). As informações coletadas foram registradas em planilha no Excel. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software estatístico R-4.2.3. No período de outubro de 2014 a dezembro de 2015, 49 pessoas aceitaram participar do estudo, 67% (33/49) são do sexo biológico ao nascer masculino e 33% (16/49) do feminino, com idade média de 31 (Δ 18-60), em 12,3% (6/49) foi possível detectar o HPgV e foi realizada a genotipagem de 02 pacientes, que correspondem aos genótipos 2b e 1a. Quanto carga viral para HIV, teve média inicial de $3,74\log_{10}$ ($1,60\log_{10}$ – $5,64\log_{10}$) e a quinta avaliação, apresentou a média de $2,1\log_{10}$, ($1,6\log_{10}$ – $4,8\log_{10}$). Para os linfócitos T CD4+, a média inicial foi $462,5/\text{mm}^3$ ($6/\text{mm}^3$ – $1,490/\text{mm}^3$) e na quinta avaliação, a média foi $574,7/\text{mm}^3$ ($7/\text{mm}^3$ – $1,565/\text{mm}^3$) e para o T CD8+, a média inicial foi de $1.025/\text{mm}^3$ ($271/\text{mm}^3$ – $2,766/\text{mm}^3$) e na quinta avaliação, a média foi de $737/\text{mm}^3$ ($172/\text{mm}^3$ – $1,399/\text{mm}^3$). O presente estudo foi o primeiro a estimar uma média prevalência de infecção do HPgV em uma população que vive com HIV em Manaus Amazonas. Pacientes positivos para HPgV apresentaram uma redução da carga viral do HIV em comparação a pacientes com HIV sem coinfecção com HPgV, seguindo o mesmo esquema de tratamento com antirretroviral.

Palavras-chave: Coinfecção. Pegivirus Humano. Virus da Imunodeficiência Humana.

Introdução

O Pegivirus Humano (HPgV) era conhecido como vírus GB tipo C (GBV-C) ou vírus da hepatite G (HGV) (1), mas ao serem consideradas relações filogenéticas, genômicas e características patogênicas, nomearam-no a um novo gênero denominado *Pegivirus*, descrito como linfotrópico (1-3). Pertencente à família *Flaviviridae*, caracterizado como não patogênico, envelopado, com RNA de fita simples e senso positivo. Sete genótipos e vários subtipos foram descritos e distribuídos geograficamente com os genótipos 1 e 5 predominantes na África, genótipo 2 (subtipo 2a e 2b) na Europa, América do Norte e sul, Ásia, genótipo 3 na Ásia, América do Sul e populações ameríndias, genótipo 4 nas Filipinas e Sudeste Asiático Continental, genótipo 6 na Indonésia, China e Japão e 7 na China (4-6).

O HPgV possui alta prevalência mundial, com taxa de infecção estimada em cerca de um sexto da população global, com aproximadamente 750 milhões de pessoas, apresentando a viremia (4-7). A transmissão do HPgV entre humanos ocorre através da exposição ao sangue contaminado, utilizando a via de transmissão sexual, vertical e parenteral, caracterizado como vírus linfotrópico não citopático, facilitando a coinfeção com outros vírus, o que o torna comumente encontrado em pessoas com outras doenças transmitidas pelo sangue ou sexualmente transmissíveis, tais como HIV e vírus da hepatite C (8,9).

Os primeiros casos clínicos de uma condição imunossupressora foram datados entre 1977 e 1978 nos Estados Unidos, Haiti e África Central (10). No ano de 1981, pesquisadores registraram essa condição imunossupressora como SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, doença causada pelo vírus da Imunodeficiência Humana, que afeta células T (10,11). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 38 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com o HIV, destas 28,2 milhões possuem acesso à terapia antirretroviral (12,13).

A coinfeção HIV/HPgV de forma persistente, tem sido proposta como capaz de reduzir a ativação de linfócitos T, interferindo na replicação do HIV e retardando a progressão para aids, aumentando a sobrevivência dos coinfectados (7,14). O presente estudo tem por objetivo descrever a infecção pelo HPgV em pessoas que vivem com o HIV.

Materiais e métodos

Desenho, local e período do estudo

O estudo foi do tipo transversal e retrospectivo, descrevendo o comportamento longitudinal de indicadores de progressão em pessoas vivendo com HIV e coinfectadas com o vírus HPgV. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMTHVD), sob o número CAAE 18965213.0.0000.0005. Os participantes que tiveram interesse em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa foi realizada no ambulatório especializado da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, em Manaus, Amazonas, entre outubro de 2014 e dezembro de 2022.

População do estudo

A população do estudo foi composta de pessoas vivendo com HIV coinfectadas ou não coinfectadas com HPgV entre 2014 e 2015. Todos os pacientes foram atendidos espontaneamente na FMT-HVD e eram recém diagnosticadas com HIV. A infecção do HPgV foi avaliada pela detecção do vírus no plasma por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Pessoas com idade maior ou igual a 18 anos;
- Pessoas com marcadores sorológicos não reagentes para os vírus das hepatites B, C e D;

Critérios de exclusão:

- Pessoas com dados incompletos no prontuário eletrônico;
- Perda de seguimento ou redistribuição para acompanhamento em outras unidades de saúde.

Procedimentos laboratoriais do estudo

Carga Viral HIV-1

A carga viral dos pacientes com HIV-1 foi determinada usando a técnica de qRT-PCR em plataforma automatizada. Foi utilizado o protocolo de ensaio Abbott Real Time HIV, na qual as amostras são preparadas utilizando o Abbott Sample Preparation System, que é um sistema que utiliza a tecnologia de partículas magnéticas para capturar ácidos nucleicos e lava as partículas para remover os componentes não ligados das amostras. Os ácidos nucleicos ligados são eluídos e transferidos para

tubos de saída ou para uma placa de 96 poços profundos. Os ácidos nucleicos ficam assim prontos para a amplificação, com a combinação dos componentes do reagente de amplificação Abbott Real Time HIV (reagente de oligonucleotídeos do HIV, enzima rTth polimerase termoestável e reagente de ativação)

A quantificação dos linfócitos T CD4+/CD8+ foi realizada por citometria de fluxo (BD FACSCalibur™), com a utilização de anticorpos conjugados com cromógenos específicos (CD4 e CD8). Ambos os exames fazem parte da rotina especializada na FMT-HVD e tem seus reagentes fornecidos pelo Ministério da Saúde.

Detecção HPgV

Para detecção do HPgV, o RNA foi extraído do plasma dos pacientes usando o kit comercial QIAamp Viral RNA Mini Kit, seguindo as instruções do fabricante. A síntese do cDNA foi feita com a enzima Transcriptase Reversa Super Script III (Invitrogen Inc, CA). Em seguida, foi realizada uma etapa de detecção da viremia de pacientes com HPgV usando a técnica de PCR em tempo real (qRT-PCR) no termociclador ABI 7500 fast (Applied Biosystems), com iniciadores específicos conforme protocolo descrito por Silva e colaboradores (2012) (15), em que a região conservada 5' não codificada do HPgV (5 NCR GBV-C) é o alvo do desenho dos primers: senso RTG1 (5'-GTGGTGGATGGGTGATGACA-3') e antisenso RTG2 (5'-GACCCACCTATAGTGGCTACCA-3'), em uma mistura contendo 5µL de cDNA, 12,5µL de SyberGreen Universal PCR Master Mix 2X, 1µL dos iniciadores RTG1 e RTG2 (20X), com volume final de 25µL, que amplificam aproximadamente 81 pares de bases (bp). Depois da PCR, foi feita uma análise de curva de fusão para detectar a presença ou não do produto do alvo. Posteriormente, todas as amostras foram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 2% (peso/volume) com coloração de brometo de etídio para visualização das amplificações.

As amostras positivas foram submetidas à amplificação pela PCR convencional usando o sistema N-PCR. Na primeira com os iniciadores G108 5'-AGGTGGTGGATGGGTGAT-3' e 134- 5'-GGRGCTGGGTGGCCYCATGCWT-3' e na segunda reação os iniciadores 476- 5'-TGGTAGGTCGTAAATCCCGGT-3' e 531 5'-TGCCACCCGCCCTACCCGAA-3' que amplificam fragmentos ~423 e ~342 pares de base, respectivamente. Para ambas as reações de PCR foram adicionadas uma mistura contendo 5,0µL de cDNA, 2,5µL de tampão 10X PCR, 1,0µL de dNTP (10mM), 1,0µL de MgCl₂ (50mM), 1,0µL de cada um dos respectivos iniciadores (10µM), 0,2 µL de Taq platinum DNA polimerase o volume de 25 µL. As condições de ciclagem foram:

95°C, por 2 min, seguido por 40 ciclos de 94°C, por 30 seg, 50°C por 30 seg e 72°C por 30 seg, seguido de extensão final de 72°C por 5 min. Na segunda reação a temperatura de anelamento foi a 60°C. As reações foram realizadas em termociclador Veriti 96-Well *Thermal Cycler* (*Applied Biosystems*).

As amostras amplificadas foram submetidas ao sequenciamento genético, a partir de 1-5 µL (~20-30ng) de produto da PCR purificado, adicionados os primers G476 e G531. Os produtos amplificados foram purificados com etanol, seguindo a metodologia descrita por Sambrook e Russel (2001) (16). O sequenciamento genético foi realizado no equipamento ABI 3130xl (*Genetic Analyzer - Life Technologies*). A edição e alinhamento das sequências nucleotídicas foram realizadas no programa BioEdit v.7.1.3.0.

As sequências do estudo foram alinhadas com sequências referentes aos genótipos conhecidos do GBV-C (HPgV), obtidas no GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Todos os programas (softwares) e sequências do banco são de domínio público. Para a caracterização dos genótipos o HPgV as sequências obtidas foram submetidas à análise filogenética utilizando o programa MEGA (*Molecular Evolutionary Genetics Analysis*). A árvore filogenética foi construída usando o método estatístico de Neighbor-Joining incluindo as substituições do tipo transições + transversões. Para o teste de confiabilidade da topologia da árvore filogenética foi adotado o método não paramétrico de replicações Bootstrap com percentual mínimo de 50% e 1000 replicações.

Coleta, manejo dos dados e análise estatística

Foram coletadas as características sociodemográficas, epidemiológicas e exames laboratoriais nos sistemas IDoctor® e Laudo aids, acessados mediante credenciais exclusivas após a assinatura do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). As informações foram registradas em planilha Excel para posterior análise estatística. Inicialmente, foi adotado uma análise exploratória dos dados com enfoque na redução, análise e interpretação dos dados obtidos. A análise descritiva da população do estudo foi feita com o cálculo das frequências e porcentagens com ferramentas disponíveis no programa de computador Excel (*Microsoft 365*). O teste de correlação de Spearman foi empregado para avaliar as correlações entre carga viral, CD4+ e CD8+ entre pacientes positivos e negativos para HPgV usando o software estatístico R (versão 4.3.1). Os valores coeficiente rho (ρ) ≥ 0.7 ou ≤ -0.7 são

considerados como forte correlação entre as variáveis e p valores < 0.05 foram considerados significativos.

Resultados

No período de outubro de 2014 a dezembro de 2015, 49 pessoas que vivem com HIV/aids aceitaram participar do estudo. Destes, 67% (33/49) são do sexo biológico ao nascer masculino e 33% (16/49) do feminino. Quanto a idade, possuíam média de 31 anos (variação de 18-60 anos) no período do recrutamento. Os dados demográficos, epidemiológicos das possíveis fontes de infecção e positividade para o HPgV estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes estudados.

N amostral = 49	Valores descritivos
Sexo (média idade\pmSD)	
Homens	67% (30.8 \pm 9.82)
Mulheres	33% (32.5 \pm 9.75)
Procedência (%)	
Manaus	94% (46/49)
Outras cidades	6% (3/49)
Tatuagem (%)	
Sim	18% (8/49)
Não	82% (41/49)
Uso de drogas (%)	
Sim	20% (10/49)
Não	80% (39/49)
Orientação Sexual (%)	
Heterossexual	18% (9/49)
Homossexual	16% (8/49)
Bissexual	10% (5/49)
Não informado	55% (27/49)
Exposição Sexual (%)	
Sim	69% (34/49)
Não	8% (4/49)
Desconhecido	22% (11/49)
Comunicantes de HIV (%)	
Sim	22% (11/49)
Não	55% (29/49)
Desconhecido	23% (9/49)
Acidente Ocupacional (%)	
Sim	2% (1/49)
Não	80% (39/49)
Desconhecido	18% (9/49)

HPgV status (%)

Positivo	12% (06/49)
Negativo	88% (37/49)

SD: desvio padrão;

Do total de pacientes recrutados, o HPgV foi detectado em 12,3% (6/49) das amostras analisadas e foi possível realizar a genotipagem de 02 pacientes, que correspondem aos genótipos U63715.5 – Leste africano e AY949771.1 – KwaZulu Natal (Sul africano) (Figura 1).

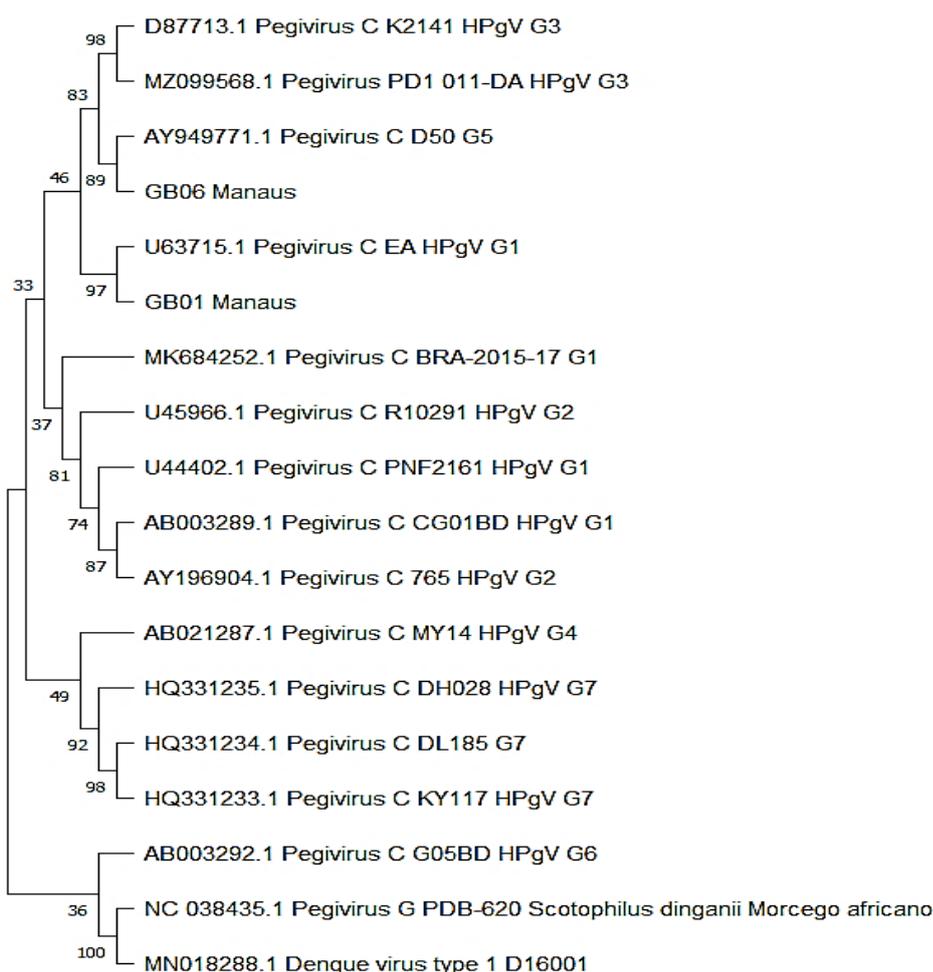


Figura 1. Análise Filogenética, método Neighbor-Joining, modelo Kimura 2 parâmetros – MEGA 11.0.

Quanto a primeira carga viral para HIV realizada nos participantes do estudo, a média inicial de CV-HIV foi $3,74\log_{10}$ ($1,60\log_{10}$ – $5,64\log_{10}$), com esquema terapêutico iniciado com média de 4,5 meses após a detecção do HIV, e a quinta avaliação, efetuada em média 30 meses após a primeira medida, apresentou a média de $2,1\log_{10}$, ($1,6\log_{10}$ – $4,8\log_{10}$). A Figura 2, demonstra uma forte correlação negativa da carga

viral (correlação de Spearman $\rho = -0.75$, $p = 0.002$), em pacientes positivos para o HPgV, em comparação aos pacientes negativos para HPgV, que não mostraram correlação com a carga viral (correlação de Spearman $\rho = -0.42$, $p = 1.4 \times 10^{-7}$), todos seguindo com o mesmo tratamento instituído (Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz).

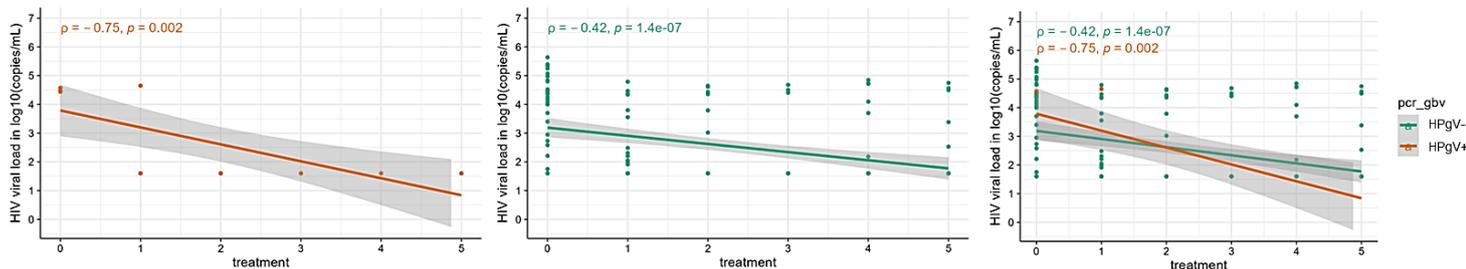


Figura 2. Gráfico de correlação entre o tempo de tratamento e a Carga Viral para HIV nos pacientes HPgV positivos e negativos.

Ao avaliarmos os linfócitos T CD4+ (Figura 3), a média inicial foi 462,5/mm³ (6/mm³ – 1,490/mm³) e na quinta avaliação, a média foi 574,7/mm³ (7/mm³ – 1,565/mm³). O aumento de células T CD4+ foi semelhante, tanto em pacientes HPgV positivo quanto em negativos no decorrer do tratamento, e não foram observadas fortes correlações com o aumento de células T CD4+ em ambos os grupos.

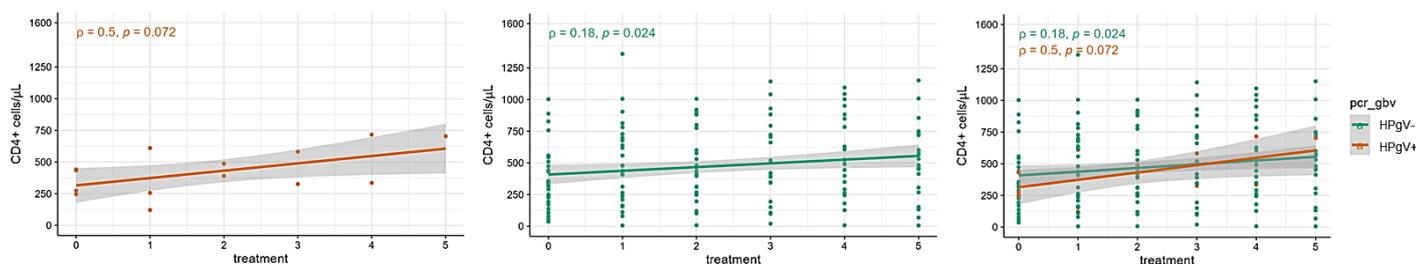


Figura 3. Gráfico de correlação entre o tempo de tratamento e a contagem dos linfócitos TCD4+ nos pacientes HPgV positivos e negativos.

Na avaliação dos linfócitos T CD8+ (Figura 4), a média inicial foi de 1.025/mm³ (271/mm³ – 2,766/mm³) e na quinta avaliação, a média foi de 737/mm³ (172/mm³ – 1,399/mm³). Na última avaliação clínica realizada, apenas um paciente coinfetado com HPgV apresentou uma CV-HIV 3.4log₁₀, linfócitos TCD4+ 481 cel/mm³ e TCD8+ 819 cel/mm³. Enquanto os outros pacientes coinfetados apresentaram uma CV-HIV não detectável. Apesar da diminuição com o decorrer do tratamento, não houve correlação com pacientes HPgV positivos e negativos. Estes dados sugerem que HPgV pode atuar em papel protetor em pacientes com HIV durante o tratamento.

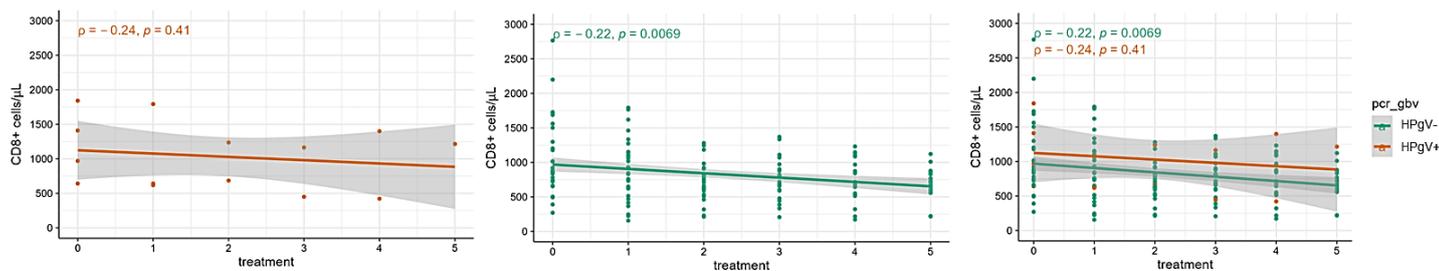


Figura 4. Gráfico de correlação entre o tempo de tratamento e a contagem de linfócitos TCD8+ nos pacientes HPgV positivos e negativos.

Discussão

Neste estudo, foi possível apresentar dados que sugerem a prevalência do HPgV e o impacto desta infecção numa população que vive com HIV/aids, acompanhados em uma unidade de referência na região amazônica, por um período médio de 30 meses.

Dos 12,3% (06/49) pacientes que foram positivos para o HPgV, todos pertencem ao sexo biológico masculino, similar a outros estudos que o sexo masculino apresentou uma prevalência maior que 50%, conforme descrito por Giret et. al (2011) e Mota et. al (2019) (9,17). A taxa de infecção estimada pelo estudo, pode ser considerada de média prevalência, uma vez que, em estudos realizados em populações de risco elevado para a infecção essas taxas variam mundialmente. Na América do Sul, por exemplo, são estimados de 3 a 30% (1).

Em relação as medidas de CV-HIV, linfócitos T CD4+ e T CD8+, apenas um paciente coinfectado apresentou CV-HIV, enquanto os outros pacientes coinfectados apresentaram uma CV-HIV não detectável. Independentemente da diminuição do TCD8+ com o decorrer do tratamento, não houve diferença com pacientes HPgV positivos e negativos. Estudos revelam que em pacientes positivo para HPgV-1, a replicação do HIV é inibida e pacientes negativos para o HPgV tem mortalidade maior (3,85 vezes), sugerindo que a infecção com HPgV em pacientes com HIV é benéfica (18–21).

Quanto a genotipagem, a distribuição do HPgV nos pacientes em que foi possível a realização do teste, corresponderam aos genótipos U63715.5 – Leste africano e AY949771.1 – KwaZulu Natal (Sul africano), ao que se assemelha as informações presentes na literatura. O genótipo U63715.5 – Leste africano é característico de populações de regiões do leste africano, e considerado o mais prevalente no mundo (22), enquanto o genótipo AY949771.1 – KwaZulu Natal

predominante em povos da África Ocidental. Vale ressaltar que a população brasileira é uma mistura de população de origens africana, caucasiana e indígena (23–25).

A viremia do HIV é um fator de risco de morte, independente da contagem de células T CD4+. O comprometimento imunológico provocado pelo HIV é identificado pela redução da ativação de células T CD4+. À medida que a contagem destas células no sangue periférico diminui, observa-se um aumento nas complicações relacionadas as infecções oportunistas e mortalidade associadas a aids (26).

Estudos Clínicos juntamente com estudos observacionais fornecem fortes evidências para o aumento das células T CD4+ após o início da terapia antirretroviral em pacientes infectados com HIV (27). Pessoas coinfetadas com HIV/HPgV tiveram progressão relativamente mais lenta da doença da aids e sobrevida prolongada (9,28,29).

Indivíduos coinfetados sem tratamento antirretroviral apresentam contagem de células T CD4+ mais alto em comparação com indivíduos monoinfetados, tal como a carga viral do HIV foi significativamente mais baixa. Após o início do TARV, observa-se que o HPgV pode atuar na ativação das células T, beneficiando indivíduos coinfetados mesmo após a introdução da terapia (30). Miranda et.al (2017) e Stapleton et al (2012) descrevem resultados semelhantes que corroboram com esta hipótese.

Em um estudo realizado no México, foi observado que independente da carga viral do HPgV, podendo ser baixa ou alta, esse fator continua sendo significativo para cargas virais do HIV mais baixa e para contagem de células T CD4+ mais alta em indivíduos coinfetados em relação a indivíduos monoinfetados com HIV (7).

Conclusão

O presente estudo, foi o primeiro a estimar a alta prevalência de infecção do HPgV, em uma população que vive com HIV, em Manaus-Amazonas. Apesar do número de participantes, demonstrou que pacientes positivos para HPgV apresentaram uma redução da carga viral do HIV em comparação a pacientes com HIV sem infecção com HPgV, seguindo o mesmo esquema de tratamento com antirretroviral.

Agradecimentos

Agradecemos aos participantes que concordaram em participar do estudo voluntariamente e a equipe do grupo de pesquisa da Gerência de Virologia da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado.

Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, com CAAE: 18965213.0.0000.0005. O sigilo de todos os participantes foi mantido em todas as etapas da pesquisa, os dados foram registrados de forma anônima e a participação voluntária foi documentada nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Declaração de Consentimento Informado

O consentimento informado foi obtido de todos os participantes envolvidos no estudo.

Contribuição dos autores

Contextualização, MYOD, YKBR, ICRP, LFSA, MCC; Execução da metodologia, MYOD, BSM, RBF, JESJ, JLS, MCC, RR; Aquisição dos recursos, MCC, RR; Curadoria dos dados, MYOD, BSM, YKBR, JESJ, JLS, MCC, RR; Escrita – Preparação do manuscrito original, MYOD, YKBR, ICRP, LFSA, JESJ, MCC, RR; Escrita – Revisão e Edição, MYOD, ICRP, YKBR, LFSA, MCC, RR; Administração do projeto, MYOD, YKBR, MCC, RR.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados serão disponibilizados por meio de solicitação prévia.

Conflito de interesse

Os autores não possuem conflito de interesse.

Referências bibliográficas

1. Samadi M, Salimi V, Haghshenas MR, Miri SM, Mohebbi SR, Ghaemi A. Clinical and molecular aspects of human pegiviruses in the interaction host and infectious agent. Vol. 19, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2022.
2. Pavesi A. Origin and evolution of GBV-C/hepatitis G virus and relationships with ancient human migrations. *J Mol Evol*. 2001;53(2):104–13.
3. Adams MJ, King AMQ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013). *Arch Virol*. 2013 Sep;158(9):2023–30.
4. Mohr EL, Stapleton JT. GB virus type C interactions with HIV: The role of envelope glycoproteins. *J Viral Hepat*. 2009 Nov;16(11):757–68.
5. Feng Y, Zhao W, Feng Y, Dai J, Li Z, Zhang X, et al. A novel genotype of GB virus C: Its identification and predominance among injecting drug users in Yunnan, China. *PLoS One*. 2011 Oct 6;6(10).
6. Yu Y, Wan Z, Wang JH, Yang X, Zhang C. Review of human pegivirus: Prevalence, transmission, pathogenesis, and clinical implication. Vol. 13, *Virulence*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 324–41.
7. Horemheb-Rubio G, Ramos-Cervantes P, Arroyo-Figueroa H, Ávila-Ríos S, García-Morales C, Reyes-Terán G, et al. High HPgV replication is associated with improved surrogate markers of HIV progression. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9).
8. Silva A de SN, Silva CP, Barata RR, da Silva PVR, Monteiro PDJ, Lamarão L, et al. Human pegivirus (HPgV, GBV-C) RNA in volunteer blood donors from a public hemotherapy service in Northern Brazil. *Virol J*. 2020 Dec 1;17(1).
9. Da Mota LD, Finger-Jardim F, Silva CM, Germano FN, Nader MM, Gonçalves CV, et al. High prevalence and autochthonous transmission of human pegivirus (HPgV-1) in blood donors in the extreme southern of Brazil. *J Med Virol*. 2019 Jan 1;91(1):31–7.
10. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2022. Brasília; 2022 Dec.
11. World Health Organization. Newsroom. 2023. HIV and AIDS.
12. World Health Organization. Executive Summary: 2021 Report on the global AIDS epidemic. 2021.
13. Organização Panamericana de Saúde. HIV/AIDS - Principais fatos. 2022.

14. Da Mota LD, Nishiya AS, Finger-Jardim F, Barral MFM, Silva CM, Nader MM, et al. Prevalence of human pegivirus (HPgV) infection in patients carrying HIV- 1C or non-C in southern Brazil. *J Med Virol*. 2016 Dec 1;88(12):2106–14.
15. Silva SA, Rodrigues CL, Campos AF, Levi JE. Avaliação da viremia por GBVC/HGV em mulheres infectadas pelo HIV. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012 Jan;54(1):31–5.
16. Sambrook J, Russell DW. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 3rd ed. Vol. 1. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
17. Giret MTM, Miraglia JL, Sucupira MCA, Nishiya A, Levi JE, Diaz RS, et al. Prevalence, incidence density, and genotype distribution of GB virus C infection in a cohort of recently HIV-1-infected subjects in Sao Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2011;6(4).
18. Stapleton JT. Human Pegivirus Type 1: A Common Human Virus That Is Beneficial in Immune-Mediated Disease? Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
19. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, Xiang J, Polgreen PM, Rinaldo C, et al. Persistent GB Virus C Infection and Survival in HIV-Infected Men. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2004; 350:981–90. Available from: www.nejm.org
20. Van Der Bij AK, Kloosterboer N, Prins M, Boeser-Nunnink B, Geskus RB, Lange JMA, et al. GB Virus C Coinfection and HIV-1 Disease Progression: The Amsterdam Cohort Study. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2005;678–85. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/191/5/678/1235453>
21. Bjorkman P, Flamholc L, Naucler A, Molnegren V, Wallmark E, Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *Lippincott Williams &Wilkins* [Internet]. 2004; 18:877–86. Available from: <http://journals.lww.com/aidsonline>
22. da Silva AS, de Campos GM, Villanova MG, Bezerra R dos S, Santiago LMM, Haddad R, et al. Human Pegivirus-1 Detection and Genotyping in Brazilian Patients with Fulminant Hepatitis. *Pathogens*. 2023 Sep 1;12(9).
23. Slavov SN, Maraninchi Silveira R, Hespanhol MR, Sauvage V, Rodrigues ES, Fontanari Krause L, et al. Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019 Nov 1;26(4):234–9.

24. Alcalde R, Nishiya A, Casseb J, Inocêncio L, Fonseca LAM, Duarte AJS. Prevalence and distribution of the GBV-C/HGV among HIV-1-infected patients under anti-retroviral therapy. *Virus Res.* 2010;151(2):148–52.
25. Ramos Filho R, Carneiro MA, Teles SA, Dias MA, Cardoso DD, Lampe E, et al. GB Virus C/Hepatitis G Virus Infection in Dialysis Patients and Kidney Transplant Recipients in Central Brazil. Vol. 99, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 2004.
26. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B. How achievable is immediate ART for all? *Lancet HIV.* 2015 Sep 1;2(9).
27. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(4):281–90.
28. Anggorowati N, Yano Y, Subronto YW, Utsumi T, Heriyanto DS, Mulya DP, et al. GB virus C infection in Indonesian HIV-positive patients. *Microbiol Immunol.* 2013 Apr;57(4):298–308.
29. Sahni H, Kirkwood K, Kyriakides TC, Stapleton J, Brown ST, Holodniy M. GBV-C viremia and clinical events in advanced HIV infection. *J Med Virol.* 2014 Mar;86(3):426–32.
30. N'guessan KF, Anderson M, Phinius B, Moyo S, Malick A, Mbangiwa T, et al. The Impact of Human Pegivirus on CD4 Cell Count in HIV-Positive Persons in Botswana. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4).

4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS

As limitações do estudo estão relacionadas principalmente ao n amostral. Apesar desta limitação o resultado do estudo está em concordância com os demais estudos descritos na literatura, descrevendo que o HPgV inibe a replicação do HIV. O n amostral diminui quando os pacientes são selecionados considerando o mesmo esquema terapêutico, fator que contribui para minimizar o efeito de covariável.

Espera-se que sejam realizados estudos prospectivos, com n amostral maior e com acompanhamento regular e padronizado, para que sejam obtidos os melhores resultados acerca da persistência da coinfeção HIV/HPgV.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo, foi o primeiro a estimar uma média prevalência da infecção do HPgV, em uma população que vive com HIV, em Manaus-Amazonas. Apesar do número de participantes, demonstrou que pacientes positivos para HPgV apresentaram uma redução da carga viral do HIV em comparação a pacientes com HIV sem coinfeção com HPgV, seguindo o mesmo esquema de tratamento com antirretroviral. Na literatura ainda há escassez de pesquisas sobre HPgV, provavelmente devido ao seu perfil não-agressor no organismo hospedeiro, mas este trabalho contribui para que novos estudos sejam realizados para avaliar o perfil de proteção do HPgV contra HIV, uma infecção sem cura e que gera alto custo financeiro e social a população.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samadi M, Salimi V, Haghshenas MR, Miri SM, Mohebbi SR, Ghaemi A. Clinical and molecular aspects of human pegiviruses in the interaction host and infectious agent. Vol. 19, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2022.
2. Yu Y, Wan Z, Wang JH, Yang X, Zhang C. Review of human pegivirus: Prevalence, transmission, pathogenesis, and clinical implication. Vol. 13, *Virulence*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 324–41.
3. Maidana Giret MT, Kallas EG. GBV-C: State of the art and future prospects. Vol. 9, *Current HIV/AIDS Reports*. 2012. p. 26–33.
4. Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: A review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. Vol. 92, *Journal of General Virology*. 2011. p. 233–46.
5. Silva A de SN, Silva CP, Barata RR, da Silva PVR, Monteiro PDJ, Lamarão L, et al. Human pegivirus (HPgV, GBV-C) RNA in volunteer blood donors from a public hemotherapy service in Northern Brazil. *Virol J*. 1º de dezembro de 2020;17(1).
6. Mohr EL, Stapleton JT. GB virus type C interactions with HIV: The role of envelope glycoproteins. *J Viral Hepat*. novembro de 2009;16(11):757–68.
7. da Mota LD, Nishiya AS, Finger-Jardim F, Barral MFM, Silva CM, Nader MM, et al. Prevalence of human pegivirus (HPgV) infection in patients carrying HIV-1C or non-C in southern Brazil. *J Med Virol*. 1º de dezembro de 2016;88(12):2106–14.
8. Horemheb-Rubio G, Ramos-Cervantes P, Arroyo-Figueroa H, Ávila-Ríos S, García-Morales C, Reyes-Terán G, et al. High HPgV replication is associated with improved surrogate markers of HIV progression. *PLoS One*. 1º de setembro de 2017;12(9).
9. Slavov SN, Maraninchi Silveira R, Hespanhol MR, Sauvage V, Rodrigues ES, Fontanari Krause L, et al. Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon. *Transfusion Clinique et Biologique*. 1º de novembro de 2019;26(4):234–9.

10. Stapleton JT. Human Pegivirus Type 1: A Common Human Virus That Is Beneficial in Immune-Mediated Disease? Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
11. Mota LDD, Finger-Jardim F, Silva CM, Germano FN, Nader MM, Gonçalves C v., et al. Molecular and Clinical Profiles of Human Pegivirus Type 1 Infection in Individuals Living with HIV-1 in the Extreme South of Brazil. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
12. Saúde BM da. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: HISTÓRIA DA AIDS. 2020.
13. Sabino E, Barreto C, Sanabani S. *Tratado de Infectologia*. 3º ed. Atheneu, organizador. São Paulo; 2005. 111–7 p.
14. Gallo R, The American Association for the Advancement of Science. The Early Years of HIV / AIDS [Internet]. 2002 [citado 5 de janeiro de 2021]. Disponível em: [http://aidsscience.org/science/298\(5599\)1728.html](http://aidsscience.org/science/298(5599)1728.html)
15. Epstein FH, Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 4 de fevereiro de 1993;328(5):327–35.
16. Colombrini MRC, Lopes MHB de M, Figueiredo RM de. Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. dezembro de 2006;40(4):576–81.
17. Fonteh P, Meyer D. In vitro reactivation of latent HIV-1 by cytostatic bis(thiosemicarbazone) gold(III) complexes. *BMC Infect Dis*. 11 de dezembro de 2014;14(1):680.
18. Baral S, Ketende S, Green JL, Chen PA, Grosso A, Sithole B, et al. Reconceptualizing the HIV Epidemiology and Prevention Needs of Female Sex Workers (FSW) in Swaziland. Welte A, organizador. *PLoS One*. 22 de dezembro de 2014;9(12):e115465.
19. Luo Y, Muesing MA. Mass spectrometry-based proteomic approaches for discovery of HIV–host interactions. *Future Virol*. novembro de 2014;9(11):979–92.
20. Rachid M, Schechter M. *Manual de HIV/AIDS / Manual of the HIV/AIDS*. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 2000. 189 p.
21. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. *HIV Medicine*. 16ª. Publisher F, organizador. Paris; 2008.

22. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 1º de outubro de 2015;1.
23. Mello L, Suassuna M. *Assistência ao recém-nascido de risco*. 3º ed. Brasília; 2013.
24. World Health Organization. Executive Summary: 2021 Report on the global AIDS epidemic [Internet]. 2021 [citado 3 de junho de 2022]. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas>
25. Organização Panamericana de Saúde O. HIV/AIDS - Principais fatos [Internet]. [citado 7 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hiv aids>
26. Brasil M da S, Brasil S de V em S. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2021 [Internet]. 2021 [citado 3 de junho de 2022]. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>
27. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV / Aids 2022. Brasília ; 2022 dez.
28. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023. Brasília; 2023 dez.
29. Brasil M da SD de V das Ist. Indicadores e dados básicos da AIDS nos municípios brasileiros [Internet]. 2021 [citado 6 de março de 2022]. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>
30. UNAIDS. Informações Básicas Sobre o HIV e a AIDS [Internet]. 2021 [citado 10 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://unaids.org.br/informacoes-basicas>
31. Brasil, Ministério da Saúde - Departamento de Vigilância P e C do H. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
32. Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Detels R. Regulatory T Cell Expansion and Immune Activation during Untreated HIV Type 1 Infection Are Associated with Disease Progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. fevereiro de 2009;25(2):183–91.

33. Sudarshi D, Pao D, Murphy G, Parry J, Dean G, Fisher M. Missed opportunities for diagnosing primary HIV infection. *Sex Transm Infect.* 9 de janeiro de 2008;84(1):14–6.
34. Levy J. HIV and the pathogenesis of AIDS. 3º ed. Washington, DC: ASM Press; 2007.
35. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 6º ed. São Paulo: Atheneu; 2020.
36. S. Bernardes S, K. Borges I, E. Lima J, de Azevedo O, Milanez P, Conchon-Costa I, Felipe I, et al. Involvement of Regulatory T Cells in HIV Immunopathogenesis. *Curr HIV Res.* 1º de junho de 2010;8(4):340–6.
37. Berruti M, Riccardi N, Canetti D, Caputo S Lo, Taramasso L, Di Biagio A. Injectable antiretroviral drugs: Back to the future. Vol. 13, *Viruses*. MDPI; 2021.
38. Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. *Curr Top Med Chem.* 19 de agosto de 2019;19(18):1621–49.
39. Natri BM, Pagliano P, Zannella C, Folliero V, Masullo A, Rinaldi L, et al. HIV and Drug-Resistant Subtypes. Vol. 11, *Microorganisms*. MDPI; 2023.
40. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília; 2018.
41. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. Vol. 20, *HIV Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 3–11.
42. World Health Organization. Newsroom. 2023. HIV and AIDS.
43. Carvalho PP, Barroso SM, Coelho HC, Penaforte FR de O. Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: An integrative review of literature. Vol. 24, *Ciencia e Saude Coletiva*. Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva; 2019. p. 2543–55.
44. Manyana S, Pillay M, Gounder L, Khan A, Moodley P, Naidoo K, et al. Affordable drug resistance genotyping of HIV-1 reverse transcriptase, protease and integrase genes, for resource limited settings. *AIDS Res Ther.* 1º de dezembro de 2023;20(1).

45. Ministério da Saúde. Diagnostico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças [Internet]. Brasília; 2018. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs
46. Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, Kalou MB, Rottinghaus E, Puren A, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. Vol. 32, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2019.
47. Marinho FL de O, Santos NL de L, Neves SPF, Vasconcellos L de S. Performance evaluation of eight rapid tests to detect HIV infection: A comparative study from Brazil. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237438.
48. Mourez T, Lemée V, Delbos V, Delaugerre C, Alessandri-Gradt E, Etienne M, et al. HIV rapid screening tests and self-tests: Be aware of differences in performance and cautious of vendors. *EBioMedicine*. 1º de novembro de 2018;37:382–91.
49. Turbé V, Herbst C, Mngomezulu T, Meshkinfamfard S, Dlamini N, Mhlongo T, et al. Deep learning of HIV field-based rapid tests. *Nat Med*. 1º de julho de 2021;27(7):1165–70.
50. Ministério da Saúde. Diretrizes para a distribuição do autoteste de HIV no Brasil [Internet]. Brasília; 2022. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_distribuiacao_autoteste_hiv.pdf
51. Weber J, Volkova I, Sahoo MK, Tzou PL, Shafer RW, Pinsky BA. Prospective Evaluation of the Vela Diagnostics Next-Generation Sequencing Platform for HIV-1 Genotypic Resistance Testing. *Journal of Molecular Diagnostics*. 1º de novembro de 2019;21(6):961–70.
52. Maidana-Giret MT, Silva TM, Sauer MM, Tomiyama H, Levi JE, Bassichetto KC, et al. GB virus type C infection modulates T-cell activation independently of HIV-1 viral load. *AIDS*. 2009;23(17):2277–87.
53. Inhua J, Iang X, Abina S, Ünschmann W, Iekema AJD, Onna D, et al. EFFECT OF COINFECTION WITH GB VIRUS C ON SURVIVAL AMONG PATIENTS WITH HIV INFECTION A BSTRACT Background Previous studies have suggested that. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001;345(10). Disponível em: www.nejm.org
54. Bailey AL, Buechler CR, Matson DR, Peterson EJ, Brunner KG, Mohns MS, et al. Pegivirus avoids immune recognition but does not attenuate

acute-phase disease in a macaque model of HIV infection. PLoS Pathog. 1º de outubro de 2017;13(10).

55. Baggio-Zappia GL, Barbosa A de JB, Brunialti MKC, Salomão RS, Granato CFH. Influence of GB virus C on IFN- γ and IL-2 production and CD38 expression in T lymphocytes from chronically HIV-infected and HIV-HCV-co-infected patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. outubro de 2011;106(6):662–9.
56. Campos AF, Tengan FM, Silva SAA, Levi JE. Influence of hepatitis G virus (GB virus C) on the prognosis of HIV-infected women. Int J STD AIDS. 2011;22(4):209–13.

7. ANEXOS

7.1. Parecer consubstanciado do CEP FMT-HVD

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mecanismos de interação do GBV-C/HGV e o HIV-1 em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV-1 procedentes de Manaus - Amazonas
Interação do GBV-C/HGV e o HIV-1 em pacientes infectados pelo HIV-1 em Manaus, Amazonas

Pesquisador: Márcia da Costa Castilho

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 18965213.0.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/INT/AM

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas - FAPEAM
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 504.554

Data da Relatoria: 27/12/2013

Apresentação do Projeto:

conforme parecer # 483.298, de 06/12/2013.

Objetivo da Pesquisa:

conforme parecer # 483.298, de 06/12/2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

conforme parecer # 483.298, de 06/12/2013.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

conforme parecer # 483.298, de 06/12/2013.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

conforme parecer # 483.298, de 06/12/2013.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência única: Excluir do TCLE todo o texto que inicia em "Quando os novos estudos forem realizados com o meu sangue...." ficando apenas o campo para assinatura do participante da

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



Continuação do Parecer: 504.554

pesquisa.

RESPOSTA: Foi excluído do TCLE, nova versão (4), em anexo, todo o parágrafo como solicitado acima por este Comitê.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto está APROVADO e os interessados ficam informados de apresentar a este CEP os relatórios parciais e final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando os modelos disponíveis em nossa homepage, na aba [Modelos de Documentos](#). Se houver qualquer tipo de dúvida o pesquisador deve entrar em contato com o CEP/FMT-HVD, que lhe oferecerá as orientações necessárias.

MANAUS, 23 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Maria Paula Gomes Mourão
(Coordenador)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fmt.am.gov.br