

## **HIV-1 Subtipo F no Brasil: Características moleculares, patogênese, importância na dispersão da epidemia e geração dos recombinantes BF do vírus**

### **HIV-1 Subtype F in Brazil: Molecular characteristics, pathogenesis, importance in the spread of the epidemic and generation of BF recombinants of the vírus**

DOI:10.34119/bjhrv4n2-122

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 15/03/2021

#### **Edson Barbosa de Souza**

Especialista em Microbiologia Clínica

Instituição: Hospital das Clínicas de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil

E-mail: edsonbarbosadesouza40@gmail.com

#### **Aldenize Pimentel de Souza**

Especialista em Saúde Coletiva

Instituição: Hospital das Clínicas de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil

E-Mail: nizepimentel@gmail.com

#### **Icaro Pedro do Nascimento**

Especialista em Microbiologia Clínica

Instituição: Hospital das Clínicas de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil

E-mail: icaropedro@hotmail.com

#### **Nicácio de Oliveira Freitas**

Doutor em Biologia de Fungos

Instituição: Secretaria de Educação de Pernambuco

Endereço: Av. Afonso Olindense, 1513 – Várzea, Recife-PE, Brasil

E-mail: nicaciofreitas@gmail.com

#### **Caio Augusto Martins Aires**

Doutor em Medicina Tropical

Instituição: Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Endereço: Rua Francisco Mota Bairro, 572 – Presidente Costa e Silva, Mossoró-RN, Brasil

E-mail: caio.aires@outlook.com

#### **Kledoaldo Lima**

Doutor em Medicina Tropical

Instituição: <sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – Faculdade Pernambucana de Saúde. Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 - Imbiribeira, Recife - PE, 51150-000. Brasil.

<sup>3</sup>European Virus Bioinformatics Center. Endereço: Leutrargaben 1, 07743 Jena, Germany, E-mail: Kledoaldo@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** O presente estudo objetivou avaliar o papel do HIV-1 subtipo F na epidemia de Aids no Brasil, na patogênese da doença e origem dos recombinantes BF. **Métodos:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados do Pubmed e Scielo, com a finalidade de avaliar os artigos relacionados com a epidemiologia molecular do HIV-1 subtipo F no país. **Revisão bibliográfica:** A primeira identificação do subtipo F, no Brasil, aconteceu em quatro amostras coletadas entre 1989-1990, entretanto, o primeiro estudo sobre a história evolucionária desse subtipo estimou que o início desta epidemia ocorreu no início da década de 1980. Alguns estudos relacionam a presença do subtipo F com a transmissão heterossexual e na demonstração que o mesmo possuía mais mutações relacionadas à alguns antirretrovirais, como para Inibidores de Protease (IPs). Além disso, outros trabalhos relacionam a presença deste subtipo a alguns grupos epidemiológicos e à menor carga viral e maior contagem de células T CD4+. **Conclusão:** Assim, revela-se a importância da epidemiologia e caracterização molecular destas variantes para um melhor entendimento da sua dinâmica na epidemia brasileira do HIV-1 e na ampliação do conhecimento quanto às suas peculiaridades genéticas que podem interferir nas suas patogêneses, transmissões, respostas à terapia antirretroviral e a vacinas.

**Palavras-chave:** HIV-1, epidemiologia molecular, resistência antirretroviral, subtipos.

## ABSTRACT

The study evaluated the role of HIV-1 subtype F in the AIDS epidemic, in the pathogenesis and the origin of BF recombinants in Brazil. **Methods:** A bibliographic search was carried out in the databases of Pubmed and Scielo, with the purpose of evaluating articles related to the molecular epidemiology of HIV-1 subtype F in Brazil. **Bibliographical review:** The first identification of subtype F, in Brazil, occurred in four samples collected between 1989-1990, however, the first study on the evolutionary history of this subtype estimated that the beginning of this epidemic occurred in the early 1980s. Some studies relate the presence of subtype F with heterosexual transmission and in the demonstration that it had more mutations related to some antiretrovirals, such as for Protease Inhibitors (PIs). In addition, other studies related the presence of this subtype to some epidemiological groups and to a lower viral load and higher CD4+ T cell count. **Conclusion:** Thus, the importance of studying epidemiology and molecular characterization of these variants is revealed for a better understanding of their dynamics in the HIV-1 Brazilian epidemic and in expanding knowledge about their genetic peculiarities that may interfere with their pathogens, transmissions, responses to therapy antiretroviral and vaccines.

**Keywords:** HIV-1, molecular epidemiology, antiretroviral resistance, subtypes.

## 1 INTRODUÇÃO

A epidemia do HIV-1 no Brasil é causada por múltiplos subtipos do grupo M, sendo o B o mais prevalente, seguido pelo F e C. Adicionalmente, vários recombinantes foram identificados no continente, principalmente os recombinantes BF. As prevalências dos diferentes subtipos e Formas Recombinantes Circulantes (CRF) do HIV-1 variam de acordo com a região geográfica, deixando claro que as suas distribuições na epidemia

podem ser explicadas por efeitos locais específicos durante a dispersão do vírus ou devido às diferentes rotas de entrada do HIV (BELLO G, et al., 2006; RISTIC N, et al., 2011).

O epicentro inicial da epidemia aconteceu nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, onde foram oficialmente reportados os primeiros casos (oito em São Paulo e três no Rio de Janeiro), sendo o primeiro caso, retrospectivamente identificado, ocorrido em São Paulo no ano de 1980, acometendo um homem com práticas homossexuais (BELLO G, et al., 2006). Esses achados revelam que a introdução do HIV no Brasil deu-se primeiramente na região Sudeste antes dos anos 80, e rapidamente a epidemia tomou uma abrangência nacional, ocupando, atualmente, todo o território brasileiro (RIBEIRO VF, et al., 2020).

No Brasil, a primeira identificação do subtipo F aconteceu em quatro amostras coletadas entre 1989-1990, isto é, ao mesmo tempo em que foi revelado na Romênia (LOUWAGIE J, et al., 1994). Desde então, o HIV-1 F vem sendo identificado em muitas regiões do mundo, e em vários países da América do Sul (Argentina, Chile, Paraguai, Uruguai), França, Rússia, Luxemburgo, Espanha, Sérvia, Camarões, Gabão, Angola, República Democrática do Congo e Guiné (TRIQUES K, et al., 2000; GUIMARÃES ML, et al., 2009). Análises evolutivas revelaram que os isolados mais antigos relacionados às sequências F1 eram oriundos da República Democrática do Congo e que sua diversificação ocorreu naquele país no final dos anos 1950 (GUIMARÃES ML, et al., 2009). No Brasil, estudos sobre a história evolucionária desse subtipo estimaram que o início desta epidemia ocorreu no início da década de 1980 (BELLO G, et al., 2006; BELLO G, et al., 2007; LIMA K, et al., 2017).

No início, as epidemias nas mais diversas nações eram associadas, majoritariamente, com algum subtipo específico. Entretanto, devido às propriedades recombinantes do genoma do HIV, várias cepas recombinantes emergiram e ganharam dimensões epidêmicas. A dispersão de subtipos não-B tem sido relacionada a alguns grupos específicos, além de, alguns destes subtipos estão associados a diferenças na patogênese ao serem comparados ao subtipo B (LIMA K, et al., 2016). Entretanto, há poucos dados sobre a influência do subtipo F em diversas populações, seu papel na origem de recombinantes BF e na delimitação de características moleculares peculiares desta variante. Diante destes fatos, procura-se, através deste artigo de revisão, avaliar o papel do HIV-1 F na epidemia de Aids no Brasil, na patogênese da doença e origem dos recombinantes BF presentes no país.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão da literatura sobre HIV-1 Subtipo F no Brasil, a qual enfocou as características moleculares, patogênese, sua importância na dispersão da epidemia e geração dos recombinantes BF do vírus. O estudo foi realizado no período de janeiro a junho de 2020, através de consultas às bases de dados Pubmed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os artigos científicos foram selecionados através dos seguintes descritores: HIV-1, epidemiologia molecular, resistência antirretroviral, subtipos. Utilizaram-se artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### HIV-1 subtipo F: dispersão mundial, características genéticas e evolutivas

Sabe-se que a pandemia do HIV-1 é caracterizada por uma grande diversidade genética viral, encontrando-se vários subtipos, sub-subtipos e formas recombinantes (CRFs ou URFs). Mas, além desta heterogeneidade, são verificadas diferenças regionais entre as prevalências das variantes virais nos diversos continentes e países. Além disso, a epidemiologia molecular do HIV-1 é um processo muito dinâmico, na qual alguns subtipos ou recombinantes podem, com o tempo, sobrepujar a prevalência de outras variantes que anteriormente eram majoritárias em alguma região. A prevalência dos subtipos não-B tem aumentado em todo o mundo, inclusive em áreas onde o HIV-1 B era predominante, como o Ocidente. No Brasil, esta tendência de disseminação dos subtipos não-B também é observada, havendo além do subtipo B, importantes frequências de outros subtipos e recombinantes em diversas regiões do país (BELLO G, et al., 2006; RISTIC N, et al., 2011).

A diversidade do HIV-1 acarreta diferentes propriedades genotípicas e fenotípicas às variantes virais, rendendo-lhes distintas características quanto à transmissibilidade, progressão à doença, resistência aos antirretrovirais, dispersão populacional, fitness viral e padrões epidemiológicos. O subtipo F1 é um dos que possuem menos genomas disponíveis no Los Alamos HIV Database, entre os subtipos mundialmente distribuídos, sendo superior em quantidade apenas em relação a variantes mais raras e restritas geograficamente, como a A2, H, J e K. Devido à sua menor proporção, em países ocidentais mais desenvolvidos, há um número limitado de dados sobre a epidemia do HIV-1 F1 (PASSAES CB, et al., 2009; LIMA K, et al., 2017).

O subtipo F foi definido a partir de um surto epidêmico entre crianças que viviam em orfanatos, na Romênia, durante os anos de 1989-1990 (TRIQUES K, et al., 2000). No

Brasil, sua primeira identificação aconteceu em quatro amostras coletadas entre 1989-1990, isto é, ao mesmo tempo em que este subtipo distinto foi revelado na Romênia (LOUWAGIE J, et al., 1994). Posteriormente, o HIV-1 F foi novamente identificado no Brasil em 1992, proveniente de um indivíduo do Rio de Janeiro, heterossexual e sintomático (MORGADO MG, et al., 1994).

Em um primeiro estudo mais detalhado sobre a variabilidade genética do subtipo F do HIV-1, cuja origem era predominantemente africana, Triques K, et al. (2000) observaram que o mesmo era subdividido em 3 grupos (F1, F2 e F3). Além disso, eles verificaram que sequências F da Romênia e Brasil se agrupavam no clado F1, sugerindo que a epidemia F destes países tivesse uma origem africana. O clado F2 era constituído de cepas originadas no Camarões e o F3, de cepas oriundas de vários países Centro-Africanos. Posteriormente, após as análises do primeiro sequenciamento do genoma completo das cepas F1, F2 e F3, Triques K, et al. (2000) evidenciaram que o subgrupo F3 era, na verdade, um novo subtipo do HIV-1, designado de subtipo K, pois esta variante era equidistante em relação a outros subtipos do HIV-1, enquanto que as cepas F1 e F2 apresentavam menor distância entre si, denotando que ambas eram subgrupos do F. Outro estudo, envolvendo genoma completo do HIV-1 F, identificou a presença de recombinantes FD e suas análises filogenéticas mostraram que a sua divergência ocorreu próximo aos subclusters F1 e F2, sugerindo que os processos de recombinação envolvendo cepas F são relatados desde os primórdios de suas origens (LAUKKANEN T, et al., 2000).

Pensava-se que haveria uma relação epidemiológica e evolutiva entre as sequências HIV-1 F do Brasil e Romênia, devido ao fato de que esta cepa viral foi identificada simultaneamente nos dois países. Entretanto, Bandea CI, et al. (1995) visualizaram, em suas análises filogenéticas, que não há uma ligação epidemiológica entre as duas epidemias, pois as cepas F1 da Romênia e Brasil agrupavam-se em dois clusters relacionados, porém distintos. Guimarães ML, et al. (2009), observaram que cepas F1 provenientes de Angola eram proximamente relacionadas às sequências da Romênia, e ambas eram igualmente distantes filogeneticamente das cepas Sul-Americanas, indicando que a epidemia F1 da América do Sul tinha uma relação evolutiva diferenciada dos outros dois países. A hipótese da origem evolutiva diferenciada das cepas F1 da América do Sul é reforçada pelos resultados de Mehta SR, et al (2011) e Bello G, et al (2012), sendo a mesma ainda desconhecida. Por outro lado, Mehta SR, et al. (2011) relatam a incógnita existente sobre as origens do subtipo F no Brasil. Estes

autores especulam que o HIV-1 F brasileiro possa ter origens da Angola, devido ao grande fluxo sócio-político entre estes dois países na época em que este subtipo foi introduzido no Brasil. Além disso, Bello G, et al (2012), analisando as relações evolutivas das epidemias do HIV-1 F em Angola, Brasil e Romênia, demonstraram que as cepas F1 desses três países segregam-se em grupos monofiléticos específicos, contrariando os dados de Mehta SR, et al (2011), que não demonstraram uma segregação completa das cepas romenas e angolanas. Os resultados de Bello G, et al (2012) mostram, claramente, que as cepas F circulantes em crianças romenas (epidemia parenteral em crianças romenas) foram derivadas da população adulta e que a origem e diversificação do subtipo F1 ocorreram, muito provavelmente, na República Democrática do Congo e subsequentemente dispersou-se para outros países. Além disso, os resultados das inferências filogenéticas suportam a hipótese que as epidemias F1 da Romênia e Angola emergiram de um único efeito fundador de cepas proximamente relacionadas, como sugeridas em outros estudos, sendo mais relacionadas entre si do que com cepas F1 brasileiras (GUIMARÃES ML, et al., 2009; MBISA JL, et al., 2012).

Análises evolutivas revelaram que os isolados mais antigos relacionados às sequências F1 eram oriundos da República Democrática do Congo e que sua diversificação ocorreu naquele país no final dos anos 1950 (GUIMARÃES ML, et al., 2009). No Brasil, o primeiro estudo sobre a história evolucionária desse subtipo estimou que o início desta epidemia ocorreu no início da década de 1980 (BELLO, G et al., 2006). Vários outros estudos abordaram a história evolutiva do HIV-1 F, determinando o tempo de seus ancestrais comuns mais recentes (TMRCA), inclusive para cepas brasileiras (tabela 1).

Tabela 1 – Estimativas do tempo de ancestral comum mais recente (TMRCA) para sequências do HIV-1 F oriundas de várias regiões do mundo.

Autores	Banco de dados (País)	de Gene	Ano de amostragem	de N	Tratamento	TMRCA (95% HPD)
Bello, Guimarães & Morgado (2006)	Brasil	V3 ( <i>env</i> )	1989-1997	41	-	1981 (1961-1985)
Bello et al., (2007)	Brasil	C2-V3 ( <i>env</i> )	1998-2004	1608	naive <sup>a</sup> TARV <sup>b</sup>	1978 (1972-1983)
		TR+PR ( <i>pol</i> )	2002-2005	53	TARV	1977 (1963-1988)
Aulicino et al. (2007)	Argentina e sequências de referência	Genoma completo C2C3( <i>env</i> )	-	320	-	1976 (1966-1982)
Guimarães et al. (2009)	Angola e outras sequências mundiais	<i>gp</i> 41 ( <i>env</i> ) <i>gp120</i> ( <i>env</i> ) TR+PR <sup>d</sup> ( <i>pol</i> ) (AO) <sup>e</sup>	2006 (AO)	09 (AO)	-	1958 (1934-1971)
Mehta et al. (2011)	Sequências de referência mundiais	<i>pol</i>	1987-2007	531	-	F 1967 (1956-1976) F1 1973 (1966-1980) F2 1979 (1973-1985) FAO 1975 (1968-1980) FRO <sup>f</sup> 1978 (1972-1983) FBR <sup>g</sup> 1980 (1975-1985)
Bello, Afonso & Morgado (2012)	RDC+Bélgica	<i>pol</i>	1987-2003	a05	naive	F 1983 (1978-1989)
	AO		2001-1010	32	naive	FBR 1977 (1972-1981)
	BR		1989-2009	49	naive	FRO AD <sup>h</sup> 1980 (1973-1987)
	RO adulto		1997-2004	18	naive	FR CH <sup>i</sup> 1985 (1978-1989)
	RO crianças		1993-2004	18	naive	
	RO crianças		2003-2007	333	TARV	
Mbisa et al. (2012)	Sequências de referência	<i>pol</i>	-	673	-	1983 (1981-1985)
Paraskevis et al. (2015)	Espanha	<i>pol</i>	2009-2013	420	Naive	1993 (1979-2003)

<sup>a</sup>naive: virgens de tratamento antirretroviral; <sup>b</sup>TARV: tratamento antirretroviral; <sup>c</sup>Sequências de referência retiradas do banco de dados do Los Alamos HIV database. <sup>d</sup>PR+TR: Protease mais parte da transcriptase reversa; <sup>e</sup>AO: Angola; <sup>f</sup>RO: Romênia; <sup>g</sup>BR: Brasil; <sup>h</sup>AD: adultos; <sup>i</sup>CH: crianças.

## HIV-1 subtipo F no Brasil, patogênese e seu papel na geração de recombinantes BF

Alguns estudos relacionam a presença do subtipo F1 com a transmissão heterossexual (MASCIOTRA, S et al., 2007; MONTANO SM, et al., 2005) e também demonstraram que o subtipo F possuía mais mutações relacionadas à resistência aos Inibidores de Protease (IPs) (L10V, G48V, M36I, I50V, V82AF), quando comparado ao subtipo B. sendo este último associado à mutação L90M. Diante desses resultados que apontava uma maior resistência do HIV-1 F a alguns IPs, Krauchenco S, et al (2009) observaram, *in vitro*, que a maior resistência do HIV-1 F aos IPs deve-se à propriedade que suas proteases têm de serem menos susceptíveis à inibição por estas drogas, e que polimorfismos naturais na protease do subtipo F rende mais atividade catalítica à enzima, resultando numa maior viabilidade viral (KRAUCHENCO et al., 2009). Tem sido verificado que o subtipo F apresenta menor taxa de resistência a Inibidores de Transcriptase Reversa não-análogos de Nucleosídeos (ITRNN) comparado aos subtipos B e C, além de possuir maior proporção das mutações T215F e K219E, para ITRN, e Y181C para ITRNN, quando comparado ao HIV-1 B (SANTORO MM, et al., 2012). Quanto aos inibidores de integrase, não foram encontradas mutações primárias de resistência no HIV-1 F no Brasil (PASSAES CB, et al., 2009). Lima K, et al. (2017) não demonstraram nenhuma diferença quanto à presença de mutações de resistência entre os subtipos B e F na região Nordeste do Brasil.

Verificou-se que a razão de taxas nucleotídicas sinônimas e não-sinônimas ( $ds/d_N$ ) entre os subtipos B e F do gene da protease são semelhantes (TANURI et al., 1999). Por outro lado, Bello G, et al. (2007) relataram que a divergência intra-subtipo aumenta constantemente em ambos os subtipos com o passar do tempo. Os autores também observaram que havia um aumento tanto nas mutações sinônimas quanto nas não-sinônimas, indagando que o sucesso de uma vacina poderia diminuir continuamente com o tempo, dependendo do alvo aplicado.

Resultados clínicos e epidemiológicos sobre a circulação do subtipo F no Nordeste do Brasil demonstraram que os mesmos estão associados à infecção em mulheres e indivíduos com menor nível educacional. Estes indivíduos apresentam menores cargas virais e maiores contagens de células T CD4+ ao compará-los aos indivíduos com subtipo B (LIMA K, et al., 2016). Entretanto, Pernas B, et al (2014) identificaram uma menor resposta virológica do HIV-1 F à terapia antirretroviral (TARV), definida como maiores contagens de carga viral após início da TARV (nas semanas 24, 48 e 96) quando comparadas ao subtipo B. Em relação a outras características epidemiológicas, Cavalcanti



AM, et al (2007) verificaram que o subtipo F estava associado estatisticamente ao sexo feminino ( $p < 0.001$ ), além disso, Santos LA, et al (2011) demonstraram que subtipos não-B, representados pelos F e BF, estavam associadas à co-infecção com HTLV e a presença de vaginites em uma amostragem que incluía apenas mulheres.

Na epidemia brasileira do HIV-1, a distribuição do subtipo F é bastante heterogênea. Além da grandeza geográfica do país, as proporções dos subtipos virais podem variar de acordo com a região genética utilizada na determinação de subtipagem e com a categoria de exposição escolhida para a amostragem. Na região Sudeste, as taxas de prevalência do HIV-1 F variam de 4.8-12% (ALENCAR CS, et al., 2013; VALESCODE-CASTRO CA, et al., 2014), na região Sul, de 1.2-9.8% (GRÄF & PINTO, 2013), no Centro-Oeste, de 3.3-6.2% (FERREIRA AS, et al., 2011). Até o presente momento, para nosso conhecimento, maiores taxas foram detectadas na Região Nordeste (1.8-37.7%) (ALENCAR CS, et al., 2013; CAVALCANTI AM, et al., 2007).

A circulação de vários subtipos e CRFs representa um importante cenário na evolução viral, do impacto dessa diversidade na epidemia do HIV-1 e na progressão à doença (DIAS CF, et al., 2009). Os recombinantes genéticos do HIV-1 podem apresentar algumas vantagens evolutivas que podem promover seu aumento na prevalência da epidemia com o passar do tempo, podendo acarretar repercussões no desenvolvimento de futuras vacinas e na terapêutica antirretroviral, com aquisição de resistência (DIAS CF, et al., 2009). Outra importância no estudo da diversidade viral para a avaliação das vantagens evolutivas que o vírus pode vir a adquirir é a transmissibilidade de cepas recombinantes. Assim, a epidemiologia molecular é fundamental para a vigilância epidemiológica das rotas de transmissão viral (DIAS CF, et al., 2009).

Na América do Sul, a prevalência dos recombinantes BF é maior do que o observado para o subtipo F (AULICINO PC, et al., 2011), indicando a importância destes recombinantes na epidemia da aids no continente. A identificação de cepas BF em amostras coletadas entre 1986-1987 na Argentina e 1992 no Brasil revelou a antiga circulação destas variantes, além disso, sequenciamentos completos de genomas virais demonstraram que muitas cepas caracterizadas como subtipo F, na verdade, são BF, o que indica a presença corriqueira destas variantes na região (CARR JK, et al., 2001). Aulicino PC, et al (2007) revelaram que os recombinantes BF da Argentina, onde há uma grande prevalência dos mesmos, possuem uma altíssima taxa de crescimento populacional, maior do que qualquer outro subtipo do HIV-1. Os autores relacionaram esta elevada frequência de transmissão a um provável alto fitness viral, o que favorece a

disseminação desses recombinantes. A capacidade de maior dispersão dos recombinantes BF na América do Sul também foi avaliada por Leal É, et al (2008), cujos resultados indicaram que estas cepas BF apresentavam um maior número de infecções secundárias oriundas de uma única infecção, definido como  $R_0$ , do que suas cepas parentais “puras” B e F.

Na América do Sul houve um aumento na proporção das formas recombinantes seguida da diminuição da frequência dos subtipos B e F, além disso, a maioria das CRFs BF brasileiras possui maior proporção de segmento genômico de origem F1, revelando a importância destas cepas na epidemia do continente (HEMELAAR J, et al. 2011). A primeira recombinante BF encontrada no continente, a CRF12\_BF, teve sua origem datada do início dos anos 1970s (TMRCAs: 1969, IC95%: 1946-1981), cuja data parece semelhante à introdução do subtipo F (1969, IC95%: 1959-1978) (DILERNIA DA, et al., 2011). Desta forma, os autores concluíram que logo após o ingresso do HIV-1 F, o mesmo recombinou-se brevemente com o subtipo B, cuja circulação era mais antiga, originando as recombinantes BF. Leal É, et al (2008) também observaram que, no Brasil, cepas BF surgiram quase simultaneamente à introdução do subtipo F no país. Isto pode explicar o porquê da América do Sul possuir uma prevalência bem maior desta recombinante do que o F “puro” e a importância deste último na epidemia do HIV-1 no continente americano (DILERNIA DA, et al., 2011).

Estudos filogenéticos baseados, principalmente, na análise da região *pol* do HIV-1 foram realizados em várias partes do mundo. Entretanto, os mesmos focaram na análise das rotas de transmissão, patogênese, resistência antirretroviral e origens para os subtipos mais frequentes. Alguns estudos avaliaram as origens e disseminação geográfica dos subtipos B (GILBERT MT, et al., 2007; MAGIORKINIS G, et al., 2016) e C (DELATORRE & BELLO, 2012; GRÄF et al., 2015), porém dados mais consistentes sobre as origens e disseminação do subtipo F e dos recombinantes BF na América do Sul se fazem necessários. Além disso, recentemente houve a dispersão do subtipo F para novas áreas geográficas (Espanha) e sua posterior expansão, apresentando uma taxa alta de número efetivo de infecções em curto período de tempo (DELGADO E, et al., 2015).

#### 4 CONCLUSÃO

Dessa forma, revela-se a importância no estudo da epidemiologia e caracterização molecular destas variantes para um melhor entendimento da sua dinâmica na epidemia brasileira e na ampliação do conhecimento quanto às suas peculiaridades genéticas que

podem interferir nas suas patogêneses, transmissões, respostas à terapia antirretroviral e a vacinas.

## REFERÊNCIAS

ALENCAR, C. S. SABINO, E.C. CARVALHO, S. M. F. LEAO, S.C. CARNEIRO-PROIETTI, A. B. CAPUANI, L. OLIVEIRA, C.L. CARRICK, BIRCH, R. J. GONÇALES, T. T. KEATING, S. SWANSON, P.A. HACKETT JR, J. BUSCH, M.P. HIV genotypes and primary drug resistance among HIV-seropositive blood donors in Brazil: role of infected blood donors as sentinel populations for molecular surveillance of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(3):387-392.

AULICINO, P.C. BELLO, G. ROCCO, C. ROMERO, H. MANGANO, A. MORGADO, M.G. SEN, L. Description of the first full-length HIV type 1 subtype F1 strain in Argentina: implications for the origin and dispersion of this subtype in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(10):1176-1182.

AULICINO, P.C. BELLO, G. GUIMARÃES, M.L. RUCHANSKY, D. ROCCO, C. MANGANO, A. MORGADO, M.G. SEN, L. Longitudinal analysis of HIV-1 BF1 recombinant strains in vertically infected children from Argentina reveals a decrease in CRF12\_BF pol gene mosaic patterns and high diversity of BF unique recombinant forms. *Infect Genet Evol*. 2011;11(2):349-357.

BANDEA, C.I. RAMOS, A. PIENIAZEK, D. PASCU, R. TANURI, A. SCHOSHETMAN, G. RAYFIELD, M.A. Epidemiologic and evolutionary relationships between Romanian and Brazilian HIV-subtype F strains. *Emerg Infect Dis*. 1995;1(3):91-93.

BELLO, G. GUIMARÃES, M.L. MORGADO, M.G. Evolutionary history of HIV-1 subtype B and F infections in Brazil. *AIDS*. 2006;20(5):763-768.

BELLO, G. EYER-SILVA, W.A. COUTO-FERNANDEZ, J.C. GUIMARÃES, M.L. CHEQUER-FERNANEZ, S.L. TEIXEIRA, S.L.M. MORGADO, M.G. Demographic history of HIV-1 subtypes B and F in Brazil. *Infect Genet Evol*. 2007;7(2):263-270.

BELLO, G. AFONSO, J.M. MORGADO, M.G. Phylodynamics of HIV-1 subtype F1 in Angola, Brazil and Romania. *Infect Genet Evol*. 2012;12(5):1079-1086.

CARR, J.K. ÁVILA, M. CARRILLO, M.G. SALOMON, H. HIERHOLZER, J. WATANAVEERADEJ, V. PANDO, M.A. NEGRETE, M. RUSSELL, K.L. SANCHEZ, J. BIRX, D.L. ANDRADE, R. VINOLES, J. MCCUTCHAN, F.E. Diverse BF recombinants have spread widely since the introduction of HIV-1 into South America. *AIDS*. 2001;15(15):F41-F47.

CAVALCANTI, A.M.S. LACERDA, H.R. BRITO, A.M. PEREIRA, S. MEDEIROS, D. OLIVEIRA, S. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(7):785-792.

DELATORRE, E. O, BELLO, G. Phylodynamics of HIV-1 subtype C epidemic in east Africa. *PLoS One*. 2012;7(7):e41904.

DELGADO, E. CUEVAS, M.T. DOMÍNGUEZ, F. VEJA, Y. CABELLO, M. FERNÁNDEZ-GARCÍA, A. PÉREZ-LOSADA, M. CASTRO, M.A. MONTERO, V. SÁNCHEZ, M. MARIÑO, A. ÁLVAREZ, H. ORDÓÑEZ, P. OCAMPO, A. MIRALLES, C. PÉREZ-CASTRO, S. LÓPEZ-ÁLVAREZ, M.J. RODRÍGUEZ, R. TRIGO, M. DIZ-ARÉN, J. HINOJOSA, C. BACHILLER, P. HERNAÉZ-CRESPO, S. CISTERNA, R. GARDUNO, E. PÉREZ-ÁLVAREZ, L. THOMPSON, M.M. Phylogeny and Phylogeography of a Recent HIV-1 Subtype F Outbreak among Men Who Have Sex with Men in Spain Deriving from a Cluster with a Wide Geographic Circulation in Western Europe. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143325. Published 2015 Nov 24.

DIAS, C.F. NUNES, C.C. FREITAS, I.O. LAMEGO, I.S. High prevalence and association of HIV-1 non-B subtype with specific sexual transmission risk among antiretroviral naïve patients in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(4):191-196.

DILERNIA, D.A. JONES, L.R. PANDO, M.A. RABINOVICH, R.D. DAMILANO, G.D. TURK, G. RUBIO, A.E. PAMPURO, S. GOMEZ-CARRILLO, M. SALOMÓN, H. Analysis of HIV type 1 BF recombinant sequences from South America dates the origin of CRF12\_BF to a recombination event in the 1970s. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27(5):569-578.

FERREIRA, A.S. CARDOSO, L.P.V. STEFANI, M.M.A. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and high HIV-1 genetic diversity in patients from Mato Grosso State, Central Western Brazil. *J Med Virol*. 2011;83(8):1301-1307.

GILBERT, M.T.P. RAMBAUT, A. WLASIUK, G. SPIRA, T.J. PITCHENIK, A. E. WOROBEY, M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18566-18570.

GRAF, T. VRANCKEN, B. JUNQUEIRA, D.M. MEDEIROS, R.M. SUCHARD, M.A. LEMEY, P. ALMEIDA, S.E.M. PINTO, A.R. Contribution of Epidemiological Predictors in Unraveling the Phylogeographic History of HIV-1 Subtype C in Brazil. *J Virol*. 2015;89(24):12341-12348.

GUIMARÃES, M.L. VICENTE, A.C.P. OTSUKI, K. SILVA, R.F.F.C. FRANCISCO, M. MORGADO, M.G. BELLO, G. Close phylogenetic relationship between Angolan and Romanian HIV-1 subtype F1 isolates. *Retrovirology*. 2009;6:39. Published 2009 Apr 22.

HEMELAAR, J. GOUWS, E. GHYS, P.D. OSMANOV, S. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS*. 2011;25(5):679-689.

KRAUCHENCO, S. MARTINS, N.H. SANCHES, M. POLIKARPOV, I. Polikarpov I. Effectiveness of commercial inhibitors against subtype F HIV-1 protease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(3):638-645.

LAUKKANEN, T. CARR, J.K. JANSSENS, W. LIITSOLA, K. GOTTE, D. McCUTCHAN, F.E. COUL, E.O. CORNELISSEN, M. HEYNDRIKX, L. GROEN, G. V.D. SALMINEN, M.O. Virtually full-length subtype F and F/D recombinant HIV-1 from Africa and South America. *Virology*. 2000;269(1):95-104.

LEAL, É, MARTINS, L.O. JANINI, L.M. DIAZ, R. “Evolutionary Dynamics of HIV-1 BF and CB Recombinants and Its Parental Counterparts in South America.” (2008). *Retrovirology: Research and Treatment*. 1: 1-14, 2008.

LIMA, K. LEAL, E.S. CAVALCANTI, A.M.S. SAULISTIANO, D.M. MEDEIROS, L.B. SILVA, S.P. LACERDA, H.R. Increase in human immunodeficiency virus 1 diversity and detection of various subtypes and recombinants in north-eastern Brazil. *J Med Microbiol*. 2017;66(4):526-535.

LIMA, K. LEAL, E.S. CAVALCANTI, A.M.S. SAULISTIANO, D.M. MEDEIROS, L.B. SILVA, S.P. LACERDA, H.R. Epidemiological, Clinical and Antiretroviral Susceptibility Characterization of Human Immunodeficiency Virus Subtypes B and Non-B in Pernambuco, Northeast Brazil [published correction appears in *PLoS One*. 2016;11(6):e0158192]. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155854. Published 2016 May 24.

LOUWAGIE, J. DELWART, E.L. MULINS, J.L.McCUTCHAN, F.E. EDDY, G. BURKE, D.S. Genetic analysis of HIV-1 isolates from Brazil reveals presence of two distinct genetic subtypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10(5):561-567.

MAGIORKINIS G, et al. The global spread of HIV-1 subtype B epidemic. *Infect Genet Evol*. 2016;46:169-179.

MASCIOTRA, S. LIVELLARA, B. BELLOSO, W. CLARA, L. TANURI, A. RAMOS, A.C. BAGGS, J. LAL, R. PIENIAZEK, D. Evidence of a high frequency of HIV-1 subtype F infections in a heterosexual population in Buenos Aires, Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16(10):1007-1014.

MBISA, J.L. HUÉ, S. BUCKTON, A.J. MYERS, R.E. DUICULESCU, D. ENE, L. OPREA, C. TARDEI, G. RUGINA, S. MARDARESCU, M. FLOCH, C. NOTHEIS, G. ZOHRER, B. CANE, P.A. PILLAY, D. Phylodynamic and phylogeographic patterns of the HIV type 1 subtype F1 parenteral epidemic in Romania. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):1161-1166.

MEHTA, S.R. WHERTEIM, J.O. DELPORT, W. ENE, L. TARDEI, G. DUICULESCU, D. POND, S.L.K. SMITH, D.M. Using phylogeography to characterize the origins of the HIV-1 subtype F epidemic in Romania. *Infect Genet Evol*. 2011;11(5):975-979.

MONTANO SM, et al. Prevalences, genotypes, and risk factors for HIV transmission in South America. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(1):57-64.

MORGADO MG, SABINO, E.C. SHPAER, E.G. BONGERTZ, V. BRIGIDO, L.F.M. GUIMARÃES, M.D.C. CASTILHO, E.A. CASTRO FILHO, B.G. MULLINS, J.I. HENDRY, R.M. MAYER, A. V3 region polymorphisms in HIV-1 from Brazil: prevalence of subtype B strains divergent from North American/European prototype and detection of subtype F. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10(5):569-576.

PARASKEVIS, D. KOSTAKI, E. BELOUKAS, A. CAÑIZARES, A. AGUILERA, A. RODRÍGUES, J. GRANDAL, M. PERNAS, B. CASTRO-IGLESIAS, A. MENA, A. PEDREIRA, J.D. POVEDA, E. Molecular characterization of HIV-1 infection in

Northwest Spain (2009-2013): Investigation of the subtype F outbreak. *Infect Genet Evol.* 2015;30:96-101.

PASSAES, C.B. GUIMARÃES, M.L. FERNANDEZ, S.L.C. LORETE, R.S. TEIXEIRA, S.L.M. FERNANDEZ, J.C.C. MORADO, M.G. Lack of primary mutations associated with integrase inhibitors among HIV-1 subtypes B, C, and F circulating in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):7-12.

PERNAS, B. GRANDAL, M. MENA, A. CASTRO-IGLESIAS, A. CAÑIZARES, A. WYLES, D.L. LÓPEZ-CALVO, S. PÉRTEGA, S. RODRÍGUEZ-OZORIO, I. PEDREIRA, J.D. POVEA, E. High prevalence of subtype F in newly diagnosed HIV-1 persons in northwest Spain and evidence for impaired treatment response. *AIDS.* 2014;28(12):1837-1840.

RIBEIRO, V.F. ALVES, A.P.B. ARGENTE, L.B. BARETO, H.C.S. Estudo epidemiológico sobre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em indígenas no estado de Roraima entre 2010 a 2018., REAS/EJCH, Vol.12(7) e3477.

RISTIC, N. ZUKUROV, J. ALKMIM, W. DIAZ, R.S. JANINI, L.M. CHIN, M.P.S. Analysis of the origin and evolutionary history of HIV-1 CRF28\_BF and CRF29\_BF reveals a decreasing prevalence in the AIDS epidemic of Brazil [published correction appears in PLoS One. 2011;6(3).

SANTOS, L.A. MONTEIRO-CUNHA, J.P. ARAÚJO, A.F. BRITES, C. GALVAO-CASTRO, B. ALCANTARA, L.C.J. Detection of distinct human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant forms in northeast Brazil. *J Med Virol.* 2011;83(12):2066-2072.

SANTORO, M.M. ALTERI, C. RONGA, L. FLANDRE, P. FABENI, L. MERCURIO, F. D'ÁRRIGO, R. GORI, C. PALAMARA, G. BERTOLI, A. FORBICI, F. SALPINI, R. BOUMIS, E. TOZZI, V. VISCO-COMANDINI, U. ZACCARELLI, M. HOUTTE, M.G. PATTERY, T. NARCISO, P. ANTINORI, A. CECCHERINI-SILBERSTEIN, F. PERNO, C.F. Comparative analysis of drug resistance among B and the most prevalent non-B HIV type 1 subtypes (C, F, and CRF02\_AG) in Italy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(10):1285-1293.

TANURI, A. VICENTE, A.C.P. OTSUKI, K. RAMOS, C.A. FERREIRA JR, O.C. SCHECHTER, M. JANINI, L.M. PIENIZEK, D. RAYFIELD, M. A. Genetic variation and susceptibilities to protease inhibitors among subtype B and F isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(2):253-258.

TRIQUES, K. BOURGEOIS, A. MPOUDI-NGOLE, E. MULANGA-KABEYA, C. NZILAMB, N. TORIMIRO, N. SAMAN, E. DELAPORTE, E. PEETERS, M. Near-full-length genome sequencing of divergent African HIV type 1 subtype F viruses leads to the identification of a new HIV type 1 subtype designated K. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000;16(2):139-151.

VELASCO-DE-CASTRO, C.A, GRINSZTEJN, B.G.J. SANTOS, V.G.V. BASTOS, F.I.P.M. PILOTTO, J.H.S. FERNANDES, N.M. MORGADO, M.G. et al. HIV-1 diversity and drug resistance mutations among people seeking HIV diagnosis in voluntary

counseling and testing sites in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2014;9(1):e87622.  
Published 2014 Jan 30.