



EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO HIV-1 SUBTIPO C NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF HIV-1 SUBTYPE C IN BRAZIL: A LITERATURE REVIEW.

KLEDOALDO OLIVEIRA DE LIMA, BIOMÉDICO, ESPECIALISTA EM PATOLOGIA CLÍNICA, MESTRE E DOUTOR EM MEDICINA TROPICAL, NA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), SERVIDOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE, PESQUISADOR DO EUROPEAN VIRUS BIOINFORMATICS CENTER IN GERMANY, DOCENTE DA FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP), E-MAIL: KLEDOALDO@GMAIL.COM, ORCID: [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-2505-7616](https://orcid.org/0000-0003-2505-7616).

VIVIANE MARTHA SANTOS DE MORAIS, BIÓLOGA, MESTRE E DOUTORA EM MEDICINA TROPICAL, NA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), PESQUISADORA DO SETOR DE VIROLOGIA DO LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASSAMI (LIKA/UFPE), E-MAIL: VIVI.MARTHA@HOTMAIL.COM, ORCID: [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-7359-0820](https://orcid.org/0000-0001-7359-0820).

DOI [10.5281/zenodo.6944690](https://doi.org/10.5281/zenodo.6944690)

RESUMO

Devido à grande variabilidade genética do HIV-1, distinta dispersão de subtipos nos continentes e da importância dos estudos de caracterização genética do vírus para implementação de estratégias de saúde, o presente estudo consiste em uma revisão da literatura sobre o HIV-1 subtipo C no Brasil. O estudo foi realizado no período de junho a dezembro 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. Utilizaram-se artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Após a revisão de literatura, foi observado que o Subtipo C foi identificado primeiro na África do Sul e Etiópia, sendo considerado o subtipo o mais prevalente no mundo e na região Sul do Brasil, no qual é responsável por aproximadamente metade das infecções globais. Nesse contexto, diversos fatores estão relacionados com a enorme variabilidade genética do HIV-1, como ausência de atividade de correção da enzima transcriptase reversa viral, grande produção diária de novas partículas virais e consequente infecção de muitas células T CD4+. Essa diversidade pode acarretar diferentes propriedades biológicas. Spanish were used. After reviewing the

entre as variantes virais, como diferenças na adaptação evolutiva, na taxa de mutações, na aquisição de droga-resistência e no tropismo celular. Dessa forma, os estudos sobre evolução do HIV-1 são de fundamental importância para a caracterização genética e consequente avaliação de resistência antirretroviral, fitness replicativo, padrão de transmissão, recombinação intersubtipo e caracterização clínica e epidemiológica, sendo estudos essenciais no conhecimento da dinâmica molecular e epidemiológica do vírus, assim como para o combate à pandemia do HIV/aids.

PALAVRAS-CHAVE: HIV-1; Epidemiologia molecular; Brasil

ABSTRACT

Due to the great genetic variability of HIV-1, a distinct dispersion of subtypes in the continents and the importance of genetic characterization studies of the virus for the implementation of health strategies, the present study consists of a review of the literature on HIV-1 subtype C in the Brazil. The study was realized out from June to December 2020, through consultations to the Pubmed and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases. Scientific articles were selected using the following descriptors: HIV-1, molecular epidemiology, antiretroviral resistance. Articles in English, Portuguese and literature, it was observed that Subtype C was

first identified in South Africa and Ethiopia, with the subtype being the most prevalent in the world and in the southern region of Brazil, in which it is responsible for approximately half of global infections. In this context, several factors are related to the enormous genetic variability of HIV-1, such as the absence of viral reverse transcriptase enzyme correction activity, large daily production of new viral particles and the consequent infection of many CD4 + T cells. This diversity can lead to different biological properties among viral variants, such as differences in evolutionary adaptation, in the rate of mutations, in the acquisition of drug-resistance and in cell tropism. Thus, studies on the evolution of HIV-1 are of fundamental importance for the genetic characterization and consequent assessment of antiretroviral resistance, replicative fitness, transmission pattern, intersubtype recombination and clinical and epidemiological characterization, being essential studies in the knowledge of molecular dynamics and epidemiological nature of the virus, as well as to combat the HIV/AIDS pandemic.

KEYWORDS: HIV-1; Molecular epidemiology; Brazil.

INTRODUÇÃO

O HIV-1 classifica-se em quatro grandes grupos: M (major), N (nonmajor ou nonoutlier),

O (outlier) e o P (VALLARI et al., 2011). O grupo M é o predominante em todas as regiões do mundo, responsável pela pandemia global. O grupo O é encontrado, principalmente, em Camarões e países vizinhos, enquanto que o N e o P são limitados a alguns isolados dos Camarões (VALLARI et al., 2011). Por ser o mais prevalente, o grupo M é o mais estudado, sendo subdividido em nove subtipos: A, B, C, D, F, G, H, J e K. Os subtipos são caracterizados por formarem grupos equidistantes em árvores filogenéticas (TAYLOR et al., 2008; VALLARI et al. 2011). As Formas Recombinantes Circulantes (CRFs) são caracterizadas quando três ou mais indivíduos, sem ligação epidemiológica direta, encontram-se infectados pela mesma variante recombinante viral; e Formas Únicas Recombinantes (URFs), como recombinantes intersubtipo recuperados de um único indivíduo. Formas recombinantes do vírus são frequentemente reportadas em regiões onde dois ou mais subtipos predominam. O mecanismo de recombinação do HIV-1 acarreta um aumento da diversidade viral, ocorrendo quando um indivíduo é coinfetado com duas cepas virais distintas que se replicam na mesma célula (TAYLOR et al., 2008).

A combinação entre o uso das análises filogenéticas de sequências do HIV com dados demográficos, via de transmissão do vírus,

características clínicas e laboratoriais permitem uma melhor compreensão da epidemia e tem como finalidade estruturar e adequar melhores estratégias de prevenção, principalmente em populações mais afetadas (JUNQUEIRA et al., 2011). Diversos trabalhos ressaltam os benefícios da utilização de métodos filogenéticos em análise conjunta com dados epidemiológicos, configurando uma importante área de interesse, a epidemiologia molecular. As sequências genéticas resultantes dos testes de resistência antirretroviral constituem uma importante fonte para esse campo de estudo, contribuindo para um melhor conhecimento da disposição geográfica e epidemiológica da epidemia local do HIV-1, bem como para a reformulação de estratégias de prevenção e intervenção em saúde pública (HUÉ et al., 2004; HUÉ et al. 2005; GIFFORD et al., 2007).

Outras abordagens na utilização das análises filogenéticas, no campo da epidemiologia molecular do HIV-1, referem-se à avaliação da extensão de novas transmissões geradas a partir de indivíduos no estágio agudo da infecção e na determinação das múltiplas rotas de transmissão de droga-resistência na população infectada (KAYE et al., 2008). Além disso, estudos sobre evolução viral podem ser utilizados para a determinação de parâmetros epidemiológicos que não são acessíveis por outras vias, como o

observado na filodinâmica molecular, que provém parâmetros aplicáveis tanto para surtos quanto para estimativas globais em epidemias estabelecidas há mais tempo (VERMUND & LEIGH-BROWN, 2012) e que também têm sido útil no estudo da caracterização viral e dispersão de epidemias recentes, como a do SARS-CoV-2. Diante da grande variabilidade genética do HIV-1, distintas dispersões de subtipos nos continentes e da importância dos estudos de caracterização genética do vírus para implementação de estratégias de saúde, além da expansão da frequência do HIV-1 C e seus recombinantes no Brasil, esse estudo visa realizar uma revisão da literatura sobre o HIV-1 grupo M subtipo C no Brasil, evidenciando as suas origens, evolução e características epidemiológicas e clínicas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste de uma revisão da literatura sobre HIV-1 Subtipo C no Brasil, enfocando as características moleculares, epidemiológicas e patogênicas. O estudo foi realizado no período de junho a dezembro de 2020, através de consultas às bases de dados Pubmed e Scientific Electronic Library Online (Scielo). C 04 artigos científicos foram selecionados através dos seguintes descritores: HIV-1, epidemiologia molecular, resistência antirretroviral. Utilizaram-se artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, sendo selecionados 38 publicações, as

quais tinham como critério de inclusão a abordagem das características evolutivas, epidemiológicas e clínicas do HIV-1 subtipo C no Brasil.

RESULTADOS FINAIS

Variabilidade Genética do HIV-1

A enorme variabilidade genética do HIV-1 está relacionada a vários fatores: ausência de atividade de correção (exonuclease) da enzima transcriptase reversa (TR) viral, ocasionando erros na incorporação de nucleotídeos no filamento de DNA complementar (cDNA) formado; grande produção diária de novas partículas virais e consequente infecção de muitas células T CD4+, possibilitando a replicação de mais vírus; e, ainda, à capacidade da TR de intercalar-se entre uma fita de RNA para outra durante o processo de transcrição, gerando fitas de DNA viral que possuem recombinação de duas moléculas diferentes (HUÉ et al., 2004; STRUCHINER E PINTO, 2006). Esta diversidade pode acarretar diferentes propriedades biológicas entre as variantes virais, como diferenças na adaptação evolutiva, na taxa de mutações, na aquisição de droga-resistência e no tropismo celular (LEAL e VILLANOVA, 2010).

Outros fatores também contribuem para a geração de diversidade do HIV-1, um deles é o processo de transmissão do vírus a um novo hospedeiro susceptível. Verifica-se que uma

progênie do vírus, produzida no início da infecção, é resultante da expansão de uma ou poucas partículas virais oriundas do contágio, embora diversos mecanismos interfiram nesse processo: a imunidade inata, o número de partículas virais de determinada variante genética no inóculo e a densidade de células-alvo. Além desse primeiro processo de afunilamento da diversidade durante a transmissão (bottleneck), também ocorre um processo de seleção natural, fazendo com que os vírus encontrados em estágios iniciais da infecção sejam diferentes dos observados em estágios tardios, conforme o observado em relação ao tropismo viral pelos receptores CCR5 e CXCR4. Após a infecção primária, a maioria dos pacientes abrigam vírus que infectam macrófagos e células T quiescentes normais (vírus M-trópicos). Em períodos mais tardios da infecção, há a presença de vírus T-trópicos, isto é, os que têm a capacidade de infectar células T ativadas e transformadas (imortalizadas). Os vírus M-trópicos são classificados como R5 vírus e os T-Trópicos como X4 vírus devido à utilização preferencial dos correceptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 para sua entrada na célula, respectivamente (CLEMENTI e LAZZARIN, 2010; STRUCHINER E PINTO, 2006).

A variabilidade genética do HIV-1 pode ser

explicada, ainda, por sua alta taxa de substituição de nucleotídeos; embora, sua composição nucleotídica varie pouco com o passar do tempo (LEAL e VILLANOVA, 2010). Snoeck et al. (2011) sugeriram que a estrutura genômica da molécula de RNA viral é a responsável por essa conservação genética. Por outro lado, há variação na composição dos nucleotídeos entre os diferentes genes do HIV-1 e entre os diversos subtipos do grupo M, entretanto a replicação viral na presença de TARV e a seleção de mutações associadas à resistência antirretroviral não modificam a frequência nucleotídica do gene pol (VAN DE LUYL & BERKHOUT, 2012).

Faria et al. (2014) publicaram artigo sobre a origem e disseminação do HIV-1, revelando que o mesmo emergiu na República Democrática do Congo (RDC), na cidade de Kinshasa (capital do país), por volta de 1920, e mostram que uma pluralidade de fatores contribuiu para a expansão epidêmica do grupo M, como: fatores sócio-históricos, intervenções iatrogênicas e mudanças de comportamento sexual. Os autores revelaram que um maior crescimento exponencial do HIV-1 na população da RDC foi resultado da administração de injeções com material não estéril em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, aumento da atividade dos profissionais do sexo na capital do país, disseminação do vírus para novas regiões

seguindo rotas comerciais e de imigração, e aumento do número de casos de doenças com úlcera genital, o que facilita a propagação viral. 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 (ROBERTSON et al., 2000). De acordo com Hemelaar et al. (2011), houve um aumento global na proporção das CRFs e URFs, com uma diminuição no número absoluto de infecções para os subtipos B e C, embora esses constituam os principais subtipos disseminados globalmente.

Origens, evolução, características epidemiológicas e clínicas do HIV-1 subtipo C no Brasil

A epidemia do HIV-1 no Brasil é causada¹⁻⁰⁶ por múltiplos subtipos do grupo M, sendo o B o mais prevalente, seguido pelo F e C. Adicionalmente, vários recombinantes foram identificados no país, entre eles, os BF e BC. As prevalências dos diferentes subtipos e CRFs virais variam de acordo com a região geográfica, com maior frequência do HIV-1 C e CRF31_BC no sul do país (DIAS et al., 2009; SANTOS et al., 2006).

O Subtipo C foi primeiro identificado na África do Sul e Etiópia em amostras de 1984 e 1986,

respectivamente (SOARES et al., 2003). Este subtipo é o mais prevalente no mundo, sendo responsável por aproximadamente metade das infecções globais (SOARES, et al., 2003; FONTELLA, SOARES & SCHRAGO, 2008; DELATORRE & BELLO, 2012; DELATTORE, et al., 2013). Segundo Delatorre & Bello (2012), em estudo sobre a filodinâmica do HIV-1 C no Leste Africano, onde este subtipo tem altas taxas de prevalência, a maioria das cepas dessa região segregam-se em um grupo monofilético e em uma segunda grande linhagem monofilética C da Etiópia, sendo estas cepas etíopes caracterizadas como recombinantes C/C. As análises dos autores ainda indicaram que o clado monofilético do Leste Africano foi, provavelmente, originado no Burundi, no início dos anos 1960, espalhando-se, em seguida, para a Etiópia, Quênia, Tanzânia e Uganda.

Na América do Sul, Fontella, Soares & Schrago (2008) mostraram que cepas do HIV-1 C formavam um grupo monofilético, indicando que a entrada desse subtipo no continente ocorreu como um episódio único ou em múltiplas ocasiões com cepas geneticamente relacionadas. Além disso, verificaram que cepas da Argentina e Uruguai foram muito proximamente relacionadas com as brasileiras e concluíram que o HIV-1 C pode ter entrado no continente através do Brasil e se espalhado para

outros países do Cone Sul (Argentina, Uruguai e Paraguai). Entretanto, em estudo posterior, Jones et al. (2009) revelaram que, apesar do HIV-1 C formar um grande clado Sul-americano, algumas cepas não agrupam no mesmo, sugerindo que possa existir sequências do subtipo C de diferentes origens circulando no continente e que a Argentina poderia também ser a porta de entrada dessa variante na região. Vários trabalhos indicam uma origem do Leste Africano como fonte do HIV-1 C para a América do Sul (BELLO et al., 2008; VÉRAS et al., 2011; DELATORRE et al., 2013), contudo, a rota externa pela qual este subtipo tinha chegado ao continente permanecia interrogada. Oliveira et al. (2010) evidenciaram, por dados filogenéticos e demográficos, que o Reino Unido teria sido uma espécie de “trampolim” essencial para a disseminação do subtipo C do Leste Africano para a América do Sul, ao revelarem que um grupo de isolados do Reino Unido agrupavam-se basalmente ao clado composto de cepas do Reino Unido e Brasil, interligando este clado principal a cepas do Leste Africano. Adicionalmente, Vêras²⁵ demonstraram que HIV-1 C da Venezuela se agrupavam com cepas da República Democrática do Congo, fora do cluster da América do Sul, indicando que uma separada e singular epidemia de HIV-1 C ocorre naquele país, diferente do restante do continente.

No Brasil, vários estudos têm revelado que o subtipo C tornou-se endêmico na região Sul (SOARES, et al., 2003; SANTOS, et al., 2006; BRÍGIDO et al., 2007; DIAS et al., 2009). Regiões onde o subtipo C prevalece têm-se observado um aumento da epidemia em taxas maiores do que em locais onde outros subtipos dominam. Na região Sul, que vem registrando um aumento no número de suas infecções (BRASIL, 2020), verifica-se a predominância do subtipo C e CRF31_BC, com taxas variando de 21-56% e 0.5-35%, respectivamente (GRÄF & PINTO, 2013), principalmente em cidades que relatam as maiores taxas de incidência em casos de aids no país, como Itajaí e Balneário Camboriú (BRÍGIDO et al., 2007). Além disso, da Costa et al. (2020) demonstraram um aumento na frequência do HIV-1 C em estados da Região Nordeste do país, na última década.

Sobre a origem e evolução do subtipo C no país, amostras retrospectivas sequenciadas pelo Grupo de HIV da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization HIV Network) demonstraram que este subtipo já circulava no Brasil em 1992 (SOARES et al., 2003). Vários estudos indicam que o HIV-1 C brasileiro forma um grupo monofilético quando comparados com outras cepas ao redor do mundo, sustentando a hipótese que sua introdução, no país, foi um evento único ou uma mistura de cepas

geneticamente relacionadas (SOARES et al., 2003; BELLO et al., 2008), além disso, apresentam específicas assinaturas de aminoácidos na região da protease e transcriptase reversa (SOARES et al., 2003). Bello et al. (2008) determinaram que o evento fundador das cepas do subtipo C, no Brasil, ocorreu no início dos anos 1980, cujas cepas formaram um grupo monofilético dotadas de bom suporte estatístico com cepas do Burundi (Leste Africano). Os autores sustentaram essa hipótese com o achado de uma infecção por subtipo C, em um adulto diagnosticado com aids em 1991, e pela detecção da CRF31_BC, em um indivíduo com data de⁰⁸ infecção do início dos anos 90. Adicionalmente, dois de seus pacientes que foram classificados como subtipo C tinham data de infecção de 1986 e 1988. Delatorre et al. (2013) corroboram com o fato das cepas pertencentes ao grande clado C brasileiro serem originadas, provavelmente, do Burundi. Entretanto, Vêras et al. (2011) afirmaram que o clado C brasileiro é relacionado a cepas do Leste Africano, porém, o exato país de origem não pôde ser inferido nas análises. Como mencionado anteriormente, De Oliveira (2010) relataram que sequências do Reino Unido demonstravam uma inter-relação com sequências do Brasil e do leste Africano, podendo esse país, devido as suas relações culturais com a América do Sul, ter sido uma

ponte entre as duas epidemias.

Diferentemente de Bello et al. (2008), Vêras et al. (2011) estimaram que a introdução do HIV-1 C, no Brasil, data do período entre 1960-1970; e suas análises filogeográficas evidenciaram que o Paraná ou Rio Grande Do Sul foram as possíveis portas de entrada desse subtipo no país, e defendem que tenha sido o epicentro da epidemia, de onde o vírus disseminou-se para São Paulo, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, enquanto que o menor influxo viral sai deste último estado para Santa Catarina e São Paulo. Delatorre et al. (2013), corroborando com os dados de Vêras et al. (2011), demonstraram que as cepas C foram introduzidas no estado do Paraná nos meados da década de 1970, de onde se disseminou rapidamente para os estados vizinhos, sendo o Paraná e Santa Catarina os principais disseminadores da epidemia C. Além disso, também foi relatado que todas as sequências C brasileiras que se agruparam fora do grande clado C Brasileiro (BR) eram provenientes do Rio de Janeiro e relacionavam-se com cepas de diversas regiões da África, com amostras diagnosticadas entre 2006 e 2011, supondo que exista um contínuo influxo de sequências C originadas da África para o Brasil (DELATORRE et al., 2013).

Santos et al. (2006) identificaram a

primeira CRF BC brasileira, a CRF31_BC, em amostras provenientes do Rio Grande do Sul, cuja prevalência era de 11%, considerada alta para uma recombinante viral recentemente descoberta. Dados evolucionários sugerem que esta CRF31_BC emergiu no início dos anos 1990, com uma taxa evolucionária de crescimento populacional semelhante ao subtipo C e superior ao B (SANTOS et al., 2007).

Alguns trabalhos relatam uma associação entre o subtipo C e a transmissão heterossexual (SOARES et al., 2005; SILVA et al., 2010; SILVEIRA et al., 2012), entretanto, duas pesquisas associam a presença deste subtipo principalmente entre mulheres heterossexuais (SOARES et al., 2005; SILVA et al., 2010). Além disso, revelaram uma associação entre este subtipo e uma maior contagem de células T CD4+ em pacientes recém-infectados, quando comparados a subtipos não-C (SILVEIRA et al., 2012). Apesar de vários estudos associarem o HIV-1 C à transmissão heterossexual, Kahle et al. (2014) relataram que este subtipo não está associado a um aumento no risco de transmissão entre heterossexuais. Ao estudarem casais heterossexuais sorodiscordantes, os autores verificaram que não havia diferença nas taxas de transmissão entre os parceiros sexuais que albergavam HIV-1 C ou HIV-1 não-C.

Em relação à resposta ao tratamento

antirretroviral, Soares et al. (2007) relataram que o subtipo C está associado a um menor acúmulo de mutações a Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) e a Inibidores de Protease (IP) do que o subtipo B em indivíduos sob terapia antirretroviral (TARV). Além disso, observou-se uma maior supressão viral no início da TARV relacionado com o HIV-1 C. Em outra pesquisa, Cunha et al. (2012) detectaram, in vitro, que cepas B tem maior propensão à resistência à zidovudina (ZDV) do que cepas C, quanto à características moleculares do HIV-1 C. Foi demonstrado que sequências pertencentes ao mesmo poderiam gerar novos sítios de ligação do NF-κB na região LTR ao ser comparado com o HIV-1 B e que a frequência dessas inserções foram significativamente maiores em indivíduos em falha terapêutica do que nos virgens de TARV (BOULLOSA et al., 2014). Diante do exposto, observamos que os estudos de evolução viral e epidemiologia molecular do HIV-1 C são de fundamental importância para ajudar na implementação de estratégias de prevenção e combate à pandemia, visto que o mesmo é um dos subtipos do HIV-1 em maior expansão no Brasil, de maior prevalência no mundo, e como descrito acima, relacionado a algumas particularidades na transmissão sexual e resistência antirretroviral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HIV-1 C é o subtipo viral de maior

prevalência e disseminação no mundo, inclusive na região Sul do Brasil, portanto conhecer a dinâmica molecular e epidemiológica desse vírus é fundamental para implementação de estratégias para prevenção, controle e combate à pandemia do HIV/aids.

REFERÊNCIAS

BELLO, Gonzalo et al. Origin and evolutionary history of HIV-1 subtype c in Brazil. AIDS, v.22, p. 1993-2000, oct. 2008. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328315e0aa. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753928/>.

Acesso em: 10 de junho de 2020.

BOULLOSA, José et al. Genetic diversity in HIV-1 subtype C LTR from Brazil and Mozambique generates new transcription factor-binding sites. Viruses, v.6, n. 6, p. 2495-2504, jun. 2014. DOI: 10.3390/v6062495. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074939/>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

BRÍGIDO, Luis et al. HIV type 1 subtype C and CB pol recombinants prevail at the cities with highest AIDS prevalence rate in Brazil. AIDS Res. Hum. Retroviruses, v. 23, p. 1579-1586, dec. 2007. DOI: 10.1089/aid.2007.0102. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160017/>.

Acessado em: 10 de junho de 2020.

CLEMENTI, Massimo; LAZZANRI, Antinori. Human immunodeficiency virus type 1 fitness and tropism: concept, quantification, and clinical relevance. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 16, p. 1532-1538, oct 2010. PMID: 20678176 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03335.x. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20678176/>.

Acesso em: 05 de outubro de 2020.

CUNHA, Rodrigo et al. Differential In Vitro Kinetics of Drug Resistance Mutation Acquisition in HIC-1 RT of Subtypes B and C. *Plos ONE*, v. 7, n. 10, p. e46622, oct. 2012. Doi: 10.1371/journal.pone.0046622. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046622>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

DA COSTA, Clevson et al. HIV-1 subtype frequency in Northeast Brazil: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, v. 92, p. 3219-3229, apr. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25842. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25842>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

DE OLIVEIRA, Tulio et al. The HIV-1 Subtype C Epidemic in South America Is Linked to the United Kingdom. *Plos ONE*, v. 5, n. 2, p. e9311, feb. 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.009311. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009311>. Acesso em: 05 de outubro de 2020.

DELATORRE, Edson et al. Tracing the Origin and Northward Dissemination Dynamics of HIV-1 Subtype C in Brazil. *Plos ONE*, v. 8, n. 9, p. e74072, sep 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0074072. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074072>. Acesso em: 10 de junho de 2020.

DELATORRE, Edson; BELLO, Gonzalo. Phylodynamics of HIV-1 Subtype C Epidemic in East Africa. *Plos ONE*, v. 7, n. 7, p. e41904, jul, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0041904. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041904>. Acesso em: 21 de novembro de 2020.

DIAS, Claudia Fontoura et al. High prevalence and association of HIV-1 non-B subtype with specific sexual transmission risk antiretroviral naïve patients in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, v. 51, n. 4, p. 191-196, aug. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652009000400003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/HPHNYhtSszkFxpzd65hZgdF/abstract/?lang=en>. Acessado em: 21 de junho de 2020.

FARIA, Nuno et al. The early spread and

epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *SCIENCE*, v. 346, n. 6205, p. 56-61, oct. 2014. DOI: 10.1126/science.1256739. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4254776/>. Acesso em: 21 de novembro de 2020.

FONTELLA, Rachel et al. On the origin of HIV-1 subtype C in south America. *AIDS*, v. 22, n. 15, p. 2001-2011, 2008. DOI: On the origin of HIV-1 subtype C in south America. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784462/>. Acessado em 05 de dezembro de 2020.

GIFFORD, Robert et al. Phylogenetic surveillance of viral genetic diversity and the evolving molecular epidemiology of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Journal of Virology*, v. 81, n. 23, p. 13050-13057, dec. 2007. DOI: 10.1128/JVI.00889-07. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00889-07>. Acesso em: 21 de novembro de 2020.

GRÄF, Tiago; PINTO, Aguinaldo. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. *Virology*, v. 435, n.1, p. 170-178, jan. 2013. DOI: 10.1016/j.virol.2012.08.048. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999094/>.

Acesso em: 21 de junho de 2020.

HEMELAAR, Joris et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS*, v. 25, n. 5, p. 679-689, mar 2011. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328342ff93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21297424/>.

Acesso em: 21 de junho de 2020.

HUÉ, Stéphane et al. HIV-1 pol gene variations is sufficient for reconstruction of transmission in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*, v.18, n. 5 p. 719-728, mar. 2004. DOI: 10.1097/01.aids.0000111455.61782.c3.

Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2004/03260/hiv_1_pol_gene_variation_is_sufficient_for.2.aspx. Acesso em: 05 de outubro de 2020.

HUÉ, Stéphane et al. Genetic analysis reveals the complex structure of HIV-1 transmission within defined risk groups. *PNAS*, v. 102, n. 12, p. 4425-4429, mar. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407534102>.

Disponível em: <https://www.pnas.org/content/102/12/4425>. Acesso em: 05 de outubro 2020.

JONES, Leandro et al. In-depth analysis of the origins of HIV type 1 subtype C in South America. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, v. 25,

n. 10, p. 951-959, oct. 2009. DOI: 10.1089/aid.2008.0293. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19842791/>.

Acesso em: 21 de novembro de 2020.

JUNQUEIRA, Dennis Maletich et al. Reviewing the History of HIV-1 Spread of Subtype B in the Americas. Plos ONE, v. 6, n. 11, p. e27489, nov. 2011 DOI: 10.1371/journal.pone.0027489.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22132104/>.

Acesso em: 21 de novembro de 2020.

KAHLE, Erin et al. HIV-1 subtype C is not associated with higher risk of heterosexual HIV-1 transmission: a multinational study among HIV-1 serodiscordant couples. AIDS, v. 28, n. 2, p. 235-243, jan. 2014. DOI: 10.1097/QAD.000000000000024. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413311/>.

Acesso em: 10 de dezembro de 2020.

KAYE, Matthew et al. Phylogenetic investigation of transmission pathways of drug-resistant HIV-1 utilizing pol sequences derived from resistance genotyping. J Acquir Immune Defic Syndr, v.49, n. 1, p. 9-16, sep. 2008. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318180c8af. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667928/>.

Acesso em: 10 de dezembro de 2020.

LEAL, Élcio; VILLANOVA, Fabiola. Diversity

of HIV-1 subtype B: Implications to the origin of BF recombinants. Plos ONE, v. 5, n. 7, p. e11833, jul. 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0011833. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011833>. Acesso em: 21 de novembro de 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico AIDS-DST, Ano II, n.01, 2020. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaid-2020>. Acesso em: 05 de outubro 2020.

ROBERTSON, David et al. HIV-1 nomenclature proposal. Science, v. 288, n. 5463, p. 55-56, apr. 2000. DOI: 10.1126/science.288.5463.55d. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10766634/>.

Acesso em: 21 de junho de 2020.

SANTOS, André Fábio et al. Characterization of a new circulating recombinant form comprising HIV-1 subtypes C and B in southern Brazil. AIDS, v. 20, n. 16, p. 2011-2019, oct. 2006. DOI: 10.1097/01.aids.0000247573.95880.db.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053347/>.

Acesso em: 21 de junho de 2020.

SANTOS, André Fábio. et al. Epidemiologic and evolutionary trends of HIV-1 CRF31_BC related

strains in Southern Brazil. *J Acquir. Immune Defic. Syndr*, v.45, n. 3, p. 328-333, jul. 2007.

DOI: 10.1097/QAI.0b013e3180690d6a.

Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17496564/>.

Acesso em: 21 de junho de 2020.

SILVA, Mônica Maria Gomes et al. HIV subtype, epidemiological and mutational correlations in patients from Paraná, Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 14, n. 5, p. 495-501, oct. 2010.

DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000500012>.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/bjid/a/dhNTMXNfs9Ynwr7jtnDwY6y/abstract/?lang=en>. Acesso em: 05 de outubro de 2020.

SILVEIRA, Jussara et al. Heterossexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in southern Brazil. *J Clin Virol*, v. 54, n. 1, p. 36-41, may. 2012. DOI:

10.1016/j.jcv.2012.01.017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326760/>.

Acesso em: 21 de novembro de 2020.

SNOECK, Joke et al. Mapping of positive selection sites on the HIV-1 genome in the context of RNA and protein structure¹⁴ constraints. *Retrovirology*, v. 8, n. 87, p.1-8, nov. 2011. DOI:10.1186/1742-4690-8-87. Disponível em:

<https://retrovirology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-4690-8-87.pdf>. Acesso em: 21

de novembro de 2020.

SOARES, Esmeralda et al. Epidemiologic and molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 in southern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v.34, n. 5 p. 520-6, dec. 2003. DOI: 10.1097/00126334-200312150-00012. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657764/>.

Acesso em: 21 de novembro de 2020.

SOARES, Esmeralda et al. Differential Drug Resistance Acquisition in HIV-1 of Subtypes B and C. *Plos ONE*, v. 2, n. 8, p. e730, aug. 2007. DOI: 10.1371/journal.pone.0000730. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000730>. Acesso em: 10 de dezembro de 2020.

SOARES, Esmeralda et al. HIV-1 subtype C dissemination in Southern Brazil. *AIDS*, v. 19(suppl4), p. S81-S86, oct. 2005. DOI: 10.1097/01.aids.0000191497.00928.e4.

Disponível em:

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/530/3/Bastos_HIV_1%20subtype%20C%20dissemination%20_2005.pdf. Acesso em: 10 de dezembro de 2020.

PINTO, Mônica Edelenyi; STRUCHINER, Cláudio José. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. *Cad. Saúde Pública*, v. 22, n. 3, p. 473-484, mar, 2006.

DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000300002>. Disponível em: scielo.br/j/csp/a/RRtjthnjY7t78pkdfjgbNwz/abstract/?lang=pt. Acesso em: 21 de junho de 2020.

TAYLOR, Barbara et al. The Challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med*, v. 358, n. 15, p. 1590-1602, apr. 2008. DOI: 10.1056/NEJMra0706737. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18403767/>. Acesso em: 21 de novembro de 2020.

VALLARI, Ana. et al. Confirmation or Putative HIV-1 Group P in Cameroon. *Journal of Virology*, v. 85, n. 3, p. 1403-1407, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02005-10>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/JVI.02005-10>. Acesso em: 21 de novembro de 2020.

VAN DER KUYL, Antoinette; BERKHOUT, Ben. The biased nucleotide composition of the HIV genome: a constant factor in a highly variable virus. *Retrovirology*, v. 9, n. 92, p. 1-14, nov. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-92>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3511177/pdf/1742-4690-9-92.pdf>. Acesso em: 10 de dezembro de 2020.

VÉRAS, Nazle Mendonca Collaço et al. High-resolution phylogenetics and phylogeography of human immunodeficiency vírus type 1 subtype C epidemic in South America. *J Gen Virol*, v. 92, p. 1698-1709, jul. 2011. DOI: 10.1099/vir.0.028951-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450946/>. Acesso em: 10 de dezembro de 2020.

VERMUND, Sten; LEIGH-BROWN, Andrew. The HIV Epidemic: High-Income Countries. *Cold Spring Harb Perspect Med*, v. 2, n. 5, p. a007195, may. 2012. DOI: 10.1101/cshperspect.a007195. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553497/>. Acesso em: 10 de dezembro de 2020.