

# *PREVALÊNCIA DE SUBTIPOS DE HIV-1 NO BRASIL: UMA REVISÃO*

## *PREALENCE OF HIV-1 SUBTYPES IN BRAZIL: A REVIEW*

**Maristela Riedel**

Farmacêutica Bioquímica – Laboratório da Secretaria Municipal de Saúde - Setor de Biologia Molecular – Curso de Pós-Graduação em Imunologia Clínica IBPEX – Curitiba – PR - Brasil.

**Prof. Dr. João Luiz Coelho Ribas**

Farmacêutico-Bioquímico, Doutor em Farmacologia – UFPR, professor Uninter, Universidade Positivo.

jlcribas@yahoo.com.br

### **Resumo**

O HIV-1 sofreu grande diversidade genética em todo mundo desde o início da epidemia em 1981. Hoje há descritos 9 subtipos de HIV-1 (A, B, C, D, F, G, H, J, e K, além de várias formas recombinantes. Os países que lideram as pesquisas sobre HIV, em especial sobre antirretrovirais e resistência a esses medicamentos apresentam pacientes com infecção pelo subtipo B. Países em desenvolvimento apresentam maior diversidade de vírus e o aumento de número de casos de HIV é maior nestes países que nos desenvolvidos. Os subtipos B e C são responsáveis por mais de 60% das infecções por HIV-1 em todo o mundo. Estudos brasileiros relatam predomínio da infecção por subtipo B no Brasil, mas apresentando regionalização dos subtipos não B, com maior número de infecção por subtipo F nos estados das regiões norte e nordeste e subtipo C na região sul. Esta revisão, apresenta uma atualização de subtipos e vírus recombinantes do HIV-1 que circulam nas diferentes regiões do Brasil. É importante saber esta distribuição para analisar as implicações desta diversidade em resposta a terapia, testes de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas.

**Palavras-chave:** HIV. Subtipos. Diversidade genética. Antirretroviral. Regiões no Brasil

### **Abstract**

The HIV-1 has had a considerable genetic diversity worldwide since the beginning of its outbreak in 1981. There are 9 HIV-1 subtypes (A, B, C, D, F, G, H, J, e K), and several recombining forms. The countries that lead the HIV research, especially on antiretroviral and the resistance to such medicines have patients infected by B subtype. Developing countries have a wider variety of viruses and the higher number of HIV cases is more evident in such countries than in developed countries. The B and C subtypes cause more than 60% of the HIV-1 infections worldwide. Brazilian studies report that most of such infections are from B subtype within the country, but by subtype F in the north and northeast and by subtype C in the south. The following review shows a HIV-1 subtype and recombining virus update that circulate within the different regions of Brazil. It is important to know such distribution in order to analyze the implications of such variety that respond to the therapies, diagnose tests and vaccine development.

**Key words:** HIV. Subtypes. Genetic Diversity. Antiretroviral. Regions no Brazil.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), descrita em 1981, causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), isolado em 1983, constitui um sério problema de Saúde Pública em todo o mundo (SANTOS *et al.*, 2009). No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi identificado retrospectivamente em 1980 na cidade de São Paulo, na região Sudeste do país. Desde então, a incidência de Aids aumentou em todos os 27 estados brasileiros (DOURADO *et al.*, 2007).

Segundo dados oficiais, em nível mundial, existem cerca de 34 milhões de pessoas vivendo com o vírus HIV-AIDS, cuja pandemia encontra-se em franca expansão, 1,6 milhões na América Latina (DIAS *et al.*, 2009, PEREIRA *et al.*, 2014).

O Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde estima aproximadamente 734 mil pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil no ano de 2014, correspondendo a uma prevalência de 0,4% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO-M.S., 2014).

A ampla variabilidade genética e antigênica do HIV faz com que seja classificado em dois tipos principais o HIV-1 e HIV-2, diversos subtipos, formas recombinantes circulantes (CRF) e formas recombinantes únicas (URF) (PINTO, STRUCHINER, 2006; SIMON *et al.*, 2010). Na região que codifica as glicoproteínas do envelope (gene *env*), por exemplo, estima-se que a magnitude da diversidade possa ser superior a 10% em um único paciente e chegue até 50% entre cepas de diferentes grupos. Essa diversidade viral tem impacto no diagnóstico, monitoramento, terapia e desenvolvimento de vacinas para o HIV (PINTO, STRUCHINER, 2006; SIMON *et al.*, 2010). Todos eles são igualmente transmitidos através de contato sexual, contaminação sanguínea (transfusão, drogas injetáveis, acidente com perfurocortante) e vertical de mãe para filho (MORGADO, GUIMARÃES, GALVÃO-CASTRO, 2002). Este artigo tem como base uma revisão bibliográfica da diversidade observada entre as cepas do vírus HIV-1 que circulam nas diversas regiões do Brasil.

## HIV, SUBTIPOS E PREVALÊNCIA

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresenta uma considerável variabilidade genética e antigênica que pode ser evidenciada em diferentes regiões geográficas do mundo. Ainda é controverso se essa variabilidade está ou não associada à eficiência de algumas vias de transmissão ou com a evolução da doença. Existem dois tipos de HIV circulantes no mundo descritos até hoje, o HIV-1 e o HIV-2 (LOUREIRO *et al.*, 2002).

O HIV-1 tem um genoma relativamente pequeno, que mede aproximadamente 9 kilobytes de comprimento ocupados em grande parte pelos três genes estruturais: *gag* (grupo antígeno), *pol* (polimerase) e *env* (envelope), que são delimitados por duas regiões contendo sequências repetitivas, denominadas LTR (longas regiões terminais repetidas). Sua principal característica é apresentar um alto grau de diversidade de sequências genéticas em decorrência de vários fatores biológicos, como as altas taxas de erros de transcrição da transcriptase reversa e de replicação viral que, atingindo uma frequência de mais de 300 ciclos por ano, dão origem às inúmeras mutações. Esta intensa mutabilidade do vírus afeta os genes que codificam as enzimas: transcriptase reversa, protease e integrase, que são os sítios de atuação dos antirretrovirais (ARV) (SANTOS *et al.*, 2009). O HIV-1 encontra-se disseminado mundialmente e é considerado um dos patógenos que apresenta maior variabilidade genética (LOUREIRO *et al.*, 2002).

Segundo, Schuelter *et al.*, 2007, o HIV-2 está concentrado no continente Africano, com um pequeno número de casos na Europa e nos Estados Unidos.

Na tentativa de organizar a grande diversidade observada entre as cepas de HIV-1, que circulam na epidemia, até 1992 as variantes do vírus eram identificadas como “americanas” ou “africanas”, com base em seu local de origem. Com a descoberta de novas espécimes, esta separação tornou-se inadequada e foi a princípio proposta uma classificação em subtipos com base na análise dos genes *env* e *gag* (PINTO, STRUCHINER, 2006). A análise filogenética sugeriu três eventos independentes de entrada do vírus de imunodeficiência de símio a partir de primatas não humanos para os seres humanos, que estabeleceram três grupos de

HIV-1: M (principal), O (outlier) e N (não-M e não-O). Uma nova estirpe “P”, intimamente relacionada com o vírus da imunodeficiência símia do gorila, foi descrito em uma mulher em Camarões (PLANTIER *et al.*,2009; RABONI *et al.*,2010).

O grupo M é responsável por mais de 90% das infecções por HIV-1 em todo mundo e é subdividido, por sua vez, em nove principais subtipos (WAINBERG, 2004). Estes subtipos puros são A, B, C, D, F, G, H, J e K, as variantes dos subtipos A e F são ainda agregadas como sub-subtipos A1 ou A2 e F1 ou F2 (SUCUPIRA, JANINI, 2006; RABONI *et al.*, 2010; PINTO, STRUCHINER,2006). As letras E e I não se encontram nessa sequência pois descobriu-se que na verdade, vírus classificados assim anteriormente, representavam formas recombinantes e sua nomenclatura foi modificada (SUCUPIRA, JANINI, 2006). O subtipo D também poderia ser considerado um subtipo B por sua estrutura genômica, porém permanece classificado como um subtipo distinto (SPIRA *et al.*, 2003). Além destes, 16 formas recombinantes (CRF) circulam na epidemia, sendo as mais comuns as CRF02\_AG e CRF01\_AE (PINTO, STRUCHINER, 2006).

Há uma desigual distribuição dos subtipos virais em diferentes regiões do mundo, com alguns subtipos, sendo encontrados mais frequentemente em determinados grupos étnicos ou de outras formas de transmissão. No entanto, o subtipo C é responsável por aproximadamente 48% das infecções mundiais (GERETTI *et al.*, 2009).

Estudos realizados mundialmente (LOUWAGIE *et al.*,1994; MORGADO, M.G.; GUIMARÃES, M.L.; GALVÃO-CASTRO, B., 2002; SCHUELTER *et al.*,2007) determinam a distribuição dos subtipos virais de acordo com a sua localização geográfica predominante:

Subtipo A = África Central;

Subtipo B = Estados Unidos, Europa, América do Sul e Tailândia;

Subtipo C = Índia, África do Sul e Brasil;

Subtipo D = África Central;

Subtipo F = Brasil, Romênia e República Democrática do Congo;

Subtipo G = República Democrática do Congo, Gabão e Taiwan;

Subtipo H = República Democrática do Congo e Gabão



**Fonte:** Adaptado de (MORGADO, M.G.; GUIMARÃES, M.L.; GALVÃO-CASTRO, B., 2002)

No Brasil, dos meados para o final dos anos 60, houve o surgimento do HIV-1, provavelmente subtipo B, enquanto a epidemia de subtipos F1 apareceu no final dos anos 70 e o do subtipo C foi no início dos 80. (BELLO *et al.*, 2007; BELLO *et al.*, 2008).

A distribuição proporcional dos casos de Aids no Brasil segundo região, mostra uma concentração dos casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 54,4% e 20,0% do total de casos identificados de 1980 até junho de 2014; as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte correspondem a 14,3%, 5,8% e 5,4% do total dos casos, respectivamente. Nos últimos cinco anos, o Brasil tem registrado uma média de 39,7 mil casos de Aids. Segundo as regiões, o Norte apresenta uma média de 3,5 mil casos ao ano; o Nordeste 7,9mil; o Sudeste 17,0 mil; o Sul 8,6 mil; e o Centro-Oeste 2,7 mil (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO-M.S., 2014).

No Brasil, estudos indicam que o subtipo B é o mais prevalente na maioria das regiões geográficas, seguido pelos subtipos F e C, com poucos casos identificados dos subtipos D e A (BRINDEIRO *et al.*, 2003; SIMON *et al.*, 2010).

Em estudos realizados em diferentes locais observou-se que em Manaus a proporção dos subtipos B e F são semelhantes, no Sudeste, foi demonstrado a predominância do subtipo B (~85%) seguido pelo subtipo F (~10 a 15%) (Figura 2). No caso do Nordeste e Centro-Oeste a predominância foi do subtipo B (>90%), com casos limitados de F e C (Figura 3) (MORGADO, GUIMARÃES, GALVÃO-CASTRO, 2002). Em Salvador apenas os subtipos B e F foram descritos (COUTO-FERNANDEZ *et al.*, 1999).

**Figura 2:** Prevalência de subtipos virais na região Sudeste.



Fonte: Adaptado de (MORGADO, GUIMARÃES, GALVÃO-CASTRO, 2002).

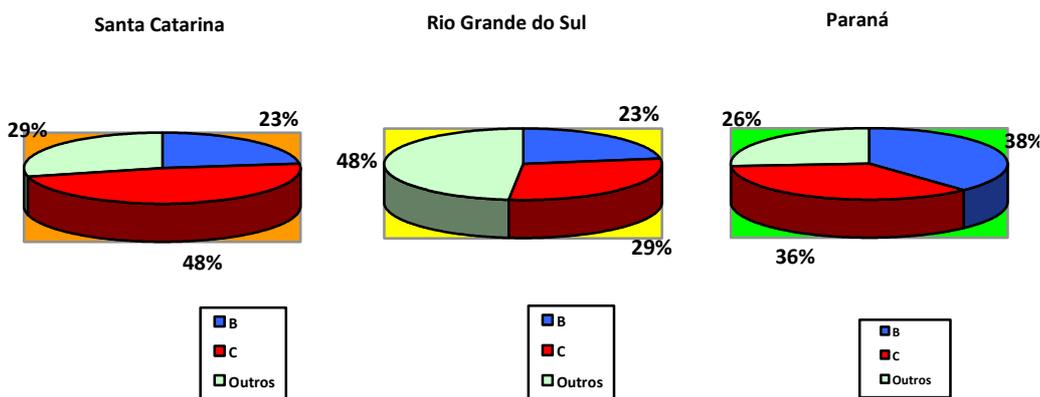
**Figura 3:** Prevalência de subtipos virais nas regiões Nordeste e Centro-Oeste.



Fonte: Adaptado de (MORGADO, GUIMARÃES, GALVÃO-CASTRO, 2002).

No Sul do Brasil a maior prevalência é do subtipo C, estudo realizado no estado de Santa Catarina mostrou uma prevalência de 48% do subtipo C e 23% do subtipo B, enquanto que no Rio Grande do Sul, HIV-1 subtipo C foi observado em 29% dos casos para 22,6% do subtipo B (BRINDEIRO *et al.*, 2003; DIAS *et al.*, 2009). A distribuição dos subtipos de HIV em pacientes adultos em diferentes regiões do PR mostra uma prevalência semelhante entre o subtipo B e C na região oeste do estado. Na Capital, o subtipo B foi responsável por 38% dos casos e subtipo C 36% dos casos (Figura 4). No entanto, os estudos demonstraram que existem diferentes taxas de difusão nas regiões fronteiriças no sul do Brasil. E áreas como a região sudeste do Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai, a prevalência do subtipo C permanece abaixo de 6% (RABONI *et al.*, 2010).

**Figura 4:** Prevalência de subtipos virais predominantes na região Sul (por estado).



**Fonte:** Adaptado de BRINDEIRO *et al.*, 2003; DIAS *et al.*, 2009; RABONI *et al.*, 2010

As formas recombinantes circulantes (CRF) também são encontradas no mundo todo, mas cada local e/ou região apresenta maior prevalência de determinada CRF, provavelmente relacionada à respectiva origem, capacidade de disseminação e outras características epidemiológicas locais. Estudos realizados na Argentina e Brasil mostraram que usuários de drogas injetáveis e mulheres apresentaram maior frequência de recombinantes BF. No Rio Grande do Sul, uma forma recombinante específica (CRF31\_BC) tem apresentado prevalência bastante elevada, diferindo do restante do Brasil, e tem se disseminado no estado vizinho de Santa Catarina e em outros países limítrofes da América do Sul, tais como Uruguai, Paraguai e Argentina (SIMON *et al.*, 2010).

Em um estudo realizado por Simon *et al.* em 2006, observou-se que a variante CRF31\_BC apresenta frequência significativamente maior de co-infecções crônicas por HCV, HBV, HTLV-I ou HTLV-II que os outros subtipos, assim como tem maior frequência de usuários de drogas injetáveis. Essas diferenças entre subtipos de HIV-1 quanto às co-infecções crônicas sugerem que as vias de transmissão podem ser diferentes para cada subtipo.

Um estudo realizado com doadores de sangue HIV positivos (viremia de tratamento) em São Paulo observou mais mutações de resistência em indivíduos infectados com cepas não-B em comparação com B (BARRETO *et al.*, 2006). Outro estudo também brasileiro sugeriu um declínio mais rápido da contagem de células T

CD4 e conseqüentemente evolução mais rápida para aids nos pacientes infectados por vírus do subtipo B (SANTORO-LOPES *et al.*, 2000). Acceturi *et al.* em 2000 sugeriu pior resposta virológica na infecção por subtipo F em comparação com B. Outros sugerem que a infecção pelo subtipo C pode ser menos agressiva que a causada por HIV-1 subtipo B (SUCUPIRA *et al.*, 2001).

Uma tendência maior de transmissão intra-útero tem sido atribuída a cepas de HIV-1 grupo M subtipo C (RENJIFO *et al.*, 2004), assim como evidência de que cepas do subtipo C tenham vantagens replicativas em células do epitélio cervical, quando comparado com o subtipo A. Este fato poderia ser uma das explicações possíveis para o recente aumento de infecções por subtipo C no mundo, já que a grande maioria das novas infecções são decorrentes de transmissão heterossexual (IVERSEN *et al.*, 2005).

## CONCLUSÃO

Esta revisão teve como objetivo mostrar a grande diversidade genética do HIV-1 (grupos, subtipos e formas recombinantes em circulação) em todas as regiões brasileiras. O monitoramento da diversidade molecular das variantes do vírus, obtidas das diferentes populações infectadas e em diferentes momentos, através de exames específicos, hoje oferecidos pelo Ministério da Saúde (Genotipagem) para todas as regiões do Brasil, tem se mostrado uma ferramenta útil para o estudo da pandemia da AIDS no nosso país.

O conhecimento da distribuição destes genótipos do HIV é essencial para uma melhor compreensão da epidemiologia do HIV-1, da patogênese, de respostas as terapias antirretrovirais, no que diz respeito ao aparecimento de resistência ou sensibilidade aos medicamentos, o desenvolvimento de métodos de diagnóstico e também o desenvolvimento de produtos para a vacina. Apesar da relevância imunológica dos subtipos genéticos de HIV-1, a eficácia da vacina é ainda uma questão de grande investigação e discussão.

## REFERÊNCIAS

ACCETTURI, C. A.; PARDINI, R.; NOVAES-PINTO, G.H.; TURCATO, G.Jr.; LEWI, D.S.; DIAZ, R.S. Effects of ccr5 genetic polymorphism and HIV-1 subtype in antiretroviral response in Brazilian HIV-1 infected patients. **Journal of Acquired Immune Defficiency Syndrome**, v.24, p.339-400, 2000.

BARRETO, C.C.; NISCHYIA, A.; ARAUJO, L.V.; FERREIRA, J.E.; BUSCH, M.P.; SABINO, E.C. Trends in Antiretroviral Drug Resistance and Clade Distributions Among HIV-1 infected Blood Donors in São Paulo, Brazil. **Journal of Acquired Immune Defficiency Syndrome**, v.41, n.3, p.338-341, 2006.

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

BELLO, G.; PASSAES, C.P.B.; GUIMARAES, M.L.; LORETE, R.S.; ALMEIDA, S.E.M.; MEDEIROS, R.M.; ALENCASTRO, P.R.; MORGADO, M.G. Origin and evolutionary history of HIV-1 subtype C in Brazil. **AIDS**, v.22, p. 1993-2000, 2008.

Boletim Epidemiológico - Ministério da Saúde – ISSN 1517\_1159 – HIV/AIDS Ano III. Nº 01, Brasília, 2014.

BRINDEIRO, R.M.; DIAZ, R.S.; SABINO, E.C.; MORGADO, M.G.; PIRES, I.L.; BRIGIDO, L. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. **AIDS**. vol.17, n.7, p. 1063-9, 2003.

COUTO-FERNANDEZ, J.C.; MORGADO, M.G.; BONGERTZ, V.; TANURI, A.; ANDRADE, T.; BRITES, C. HIV-1 subtyping in Salvador, Bahia, Brazil: a city with African sociodemographic characteristics. **J Acquir Immune Defic Syndr**, VOL. 22, P. 288-293, 1999.

DIAS, C.F.; NUNES, C.C.; FREITAS, I.O.; LAMEGO, I.S.; OLIVEIRA, I.M.R.; GILLI, S.; RODRIGUES, R.; BRIGIDO, L.F. 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. S. Paulo**, vol. 51, n. 4, 2009.

DOURADO, I.; MILROY, C.A.; MELLO, M.A.G.; FERRARO, G.A.; CASTRO-LIMA FILHO, H.; GUIMARÃES, M.L.; MORGADO, M.G.; TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L.; GALVÃO-CASTRO, G. HIV-1 seroprevalence in the general population of Salvador, Bahia State, Northeast Brazil. **Cad. Saúde Pública**, vol.23, n.1, p. 25-32, 2007.

GERETTI, A.M. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, p. 1-7, 2006.

GERETTI, A.M.; HARRISON, L.; GREEN, H.; SABIN, C.; HILL, T.; FEARNHILL, E.; PILLAY, D.; DUNN, D.; UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v.48, n.9, p. 1296-1305, 2009.

IVERSEN, A.K.N.; LEARN, G.H.; SKINHOJ, P.; MULLINS, J.I.; MCMICHAEL, A.J.; RAMBAUT, A. **AIDS**, V.19, N. 9, P. 990-992, 2005.

LOUREIRO, R.; BLANK, D.; WORTMANN, A.R.; ROSA, T.; MORGADO, M. Prevalência e fatores de risco associados ao Subtipo C do HIV-1 em pacientes soropositivos em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia Sanitária da Secretaria da Saúde do RGS. **Boletim da Saúde**, v.16, n. 2, 2002.

LOUWAGIE, J.; DELWART, E.L.; MULLINS, J.I.; MCCUTCHAN, F.E.; EDDY, E.; BURKE, D.S. Genetic analysis of HIV isolates from Brazil reveals presence of two distinct genetic subtypes. **AIDS. Research and Human Retroviruses**, vol. 10, p. 561-567, 1994.

MORGADO, M.G.; GUIMARÃES, M.L.; GALVÃO-CASTRO, B. HIV-1 Polymorphism: a Challenge for Vaccine Development – A Review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, vol.97, n.2, p. 143-150, 2002.

PEREIRA, B.S.; COSTA, M.C.O.; AMARAL, M.T.R.; COSTA, H.S.; SILVA, C.A.L.; SAMPAIO, V.S. Factors associated with HIV/AIDS infection among adolescents and young adults enrolled in a Counseling and Testing Center in the State of Bahia, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 19, n. 3, p. 747-758, 2014.

PINTO, M.E.; STRUCHINER, C.J. A diversidade do HIV\_1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Cad. Saúde Pública**, vol.22, n.3, Rio de Janeiro, 2006.

PLANTIER, J.C.; LEOZ, M.; DICKERSON, J.E.; DE OLIVEIRA, F.; CORDONNIER, F.; LEMÉE, V.; DAMOND, F.; ROBERTSON, D.L.; SIMON, F. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. **Nat Med**, vol. 15, p. 871-872, 2009.

RABONI, S.M.; ALMEIDA, S.M.; ROTTA, I.; RIBEIRO, C.E.L.; ROSARIO, D.; VIDAL, L.R.; NOGUEIRA, M.B.; RIEDEL, M.; WINHESCKI, M.G.; FERREIRA, K.A.; ELLIS, R. Molecular epidemiology of HIV-1 clades Southern Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, vol.105, n. 8, 2010.

RENJIFO, B.; GILBERT, P.; CHAPLIN, B.; MSAMANGA, G.; MWAKAGILE, D.; FAWZI, W.; ESSEX, M. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. **AIDS**, v. 18, n.12, p. 1629-1636, 2004.

SANTORO-LOPES, G.; HARRISON, L.H.; TAVARES, M.D.; XEXEO, A.; DOS SANTOS, A.C.; SCHECHTER, M. HIV disease progression and V3 serotypes in Brazil: Is B different from B-BR? **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.16, p. 953-958, 2000.

SANTOS, E.S.; ARAÚJO, A.F.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L.C.J. Genetic diversity of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) in infected women from a northeast city of Brazil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 31(12):609-14, 2009.

SCHUELTER-TREVISOL, F.; SILVA, M.V.; OLIVEIRA, C.M.; RODRIGUES, R. HIV genotyping among female sex workers in the State of Santa Catarina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, vol.40, n.3, p. 259-263, 2007.

SIMON, D. ; BÉRIA, J.U.; TIETZMANN, D.C.; CARLI, R.; STEIN, A.T.; LUNGE, V.R. Prevalence of HIV-1 subtypes in patients of an urban Center in Southern Brazil. **Rev. Saúde Pública**, vol. 44, n. 6, p. 1094-1101, 2010.

SPIRA, E.A.J.M.; WAINBERG, M.A.; LOEMBA, H.; TURNER, D.; BRENNER, B.G. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, p. 229-240, 2003.

SUCUPIRA, M.C.A.; JANINI, L.M.R. Subtipos do HIV. **Tendências em HIV-Aids**, v.1, n.2, p. 7-14, 2006.

WAINBERG, M.A. HIV-1 subtype distribution and the problem of drug resistance. **AIDS**, v. 18, n. 3, p. S63-S68, 2004.