

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**

**THAYNÁ TORRES GONZALEZ**

**PERFIL DE MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL EM ISOLADOS  
DO HIV-1 CIRCULANTES NA BAHIA E NO NORDESTE DO BRASIL ENTRE OS  
ANOS 2008 E 2017**

**DOIS VIZINHOS**

**2025**

**THAYNÁ TORRES GONZALEZ**

**PERFIL DE MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL EM ISOLADOS  
DO HIV-1 CIRCULANTES NA BAHIA E NO NORDESTE DO BRASIL ENTRE OS  
ANOS 2008 E 2017**

**Profile of Antiretroviral Resistance Mutations in HIV-1 Isolates Circulating in  
Bahia and the Northeast Region of Brazil Between 2008 and 2017**

Trabalho de conclusão de curso de Especialização apresentado como requisito para obtenção do título de Especialização em Biologia Molecular – Habilitação Bioinformática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Dra. Nédia de Castilhos Ghisi

Coorientador(a): Dra. Laise Eduarda Paixão de Moraes

**DOIS VIZINHOS**

**2025**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

**THAYNÁ TORRES GONZALEZ**

**PERFIL DE MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL EM ISOLADOS  
DO HIV-1 CIRCULANTES NA BAHIA E NO NORDESTE DO BRASIL ENTRE OS  
ANOS 2008 E 2017**

Trabalho de conclusão de curso de Especialização  
apresentado como requisito para obtenção do título de  
Especialização em Biologia Molecular – Habilitação  
Bioinformática da Universidade Tecnológica Federal  
do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 15 de abril de 2025

---

Thiago Mendonça dos Santos  
Doutorado  
Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz

---

Aline Cristina Andrade Mota Miranda Mascarenhas  
Doutorado  
Universidade Federal da Bahia

---

Nédia de Castilhos Ghisi  
Doutorado  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Laise Eduarda Paixão de Moraes  
Doutorado  
Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz

**DOIS VIZINHOS**

**2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Esse é um estudo extensivo de um projeto que vem sendo desenvolvido na FIOCRUZ/BA e, portanto, os agradecimentos são dedicados a todo o corpo de pessoas que fazem parte desse time, especialmente ao grupo Khouriosos. Além disso, ao Tiago Gräf que possibilitou que esse estudo fosse realizado através do acesso ao banco de dados avaliado aqui. Às minhas orientadoras Nédia Ghisi e Laise de Moraes que me apoiaram com paciência mesmo diante de readaptações desse trabalho e conciliação com outras atividades acadêmicas.

## RESUMO

O desenvolvimento de mutações de resistência à antirretrovirais (DRMs) é a principal causa de falha terapêutica em pessoas vivendo com HIV e aids (PVHA). Portanto, o monitoramento dessas mutações é a principal estratégia para reduzir possíveis prejuízos à terapia e quadro clínico das PVHA em aderência. O Brasil é um país de grande extensão territorial, com padrões diversos de genótipos do HIV-1 e DRMs em suas diferentes regiões geográficas. Apesar disso, o conhecimento sobre as DRMs circulantes permanece extremamente escasso em regiões como o Nordeste, apesar da importância epidemiológica e de saúde pública da epidemia de HIV/aids. Desse modo, esse estudo buscou identificar possíveis variações que essa região possui em relação apenas ao estado da Bahia, caracterizando o potencial representativo desse estado para a região. Analisamos 7.096 sequências parciais do gene *pol* do HIV-1 de amostras entre 2008 e 2017 em toda a região Nordeste e considerando apenas o estado da Bahia (N = 1.429; 20,13%). As mutações foram identificadas utilizando a ferramenta *Stanford HIVdb Program*, e os dados resultantes foram analisados considerando fatores sociodemográficos e subtipos virais relacionados a cada sequência analisada. No geral, identificamos frequências de DRMs em 83,20% (N = 5.904) das sequências no Nordeste e 79,77% (N = 1.140) na Bahia, à medida que o número de sequências genotipadas elevou a cada ano. As mutações mais frequentes identificadas (especialmente M184V, K103N e M41L) foram similares entre Nordeste e Bahia apesar de seguirem magnitudes diferentes, exceto por V82A, I54V e K219Q que foram encontradas frequentes no Nordeste, mas não na Bahia. Esse estado foi o terceiro em maior número de sequências, mas poucas dessas apresentaram DRMs em frequência relativa. Apesar de esse cenário apresentar informações valiosas à literatura e compreensão da dinâmica de resistência em indivíduos genotipados no Nordeste e Bahia, limitações no acesso a e falta de dados informados devem ser consideradas para as análises realizadas e análises estatísticas precisam ser detalhadas para inferências mais robustas.

Palavras-chave: mutações; resistência; antirretroviral; HIV-1; Bahia; Nordeste; Brasil.

## ABSTRACT

The development of antiretroviral resistance mutations (DRMs) is the main cause of therapeutic failure in people living with HIV and AIDS (PLWHA). Therefore, monitoring these mutations is the primary strategy to minimize potential harm to therapy and the clinical condition of PLWHA in adherence. Brazil is a country with a vast territory, exhibiting diverse patterns of HIV-1 genotypes and drug resistance mutations (DRMs) across its different geographical regions. Despite this diversity, knowledge about circulating DRMs remains extremely scarce in regions such as the Northeast, despite the epidemiological and public health significance of the HIV/aids epidemic. Thus, this study aimed to identify possible variations that this region presents in comparison to Bahia state, characterizing the representational potential of this state for the region. We analyzed 7,096 partial HIV pol gene sequences from samples collected between 2008 and 2017 across the Northeast region, considering only the state of Bahia (N = 1,429; 20.13%). Mutations were identified using the Stanford HIVdb Program, and the resulting data were analyzed, considering sociodemographic factors and viral subtypes associated with each analyzed sequence. Overall, we identified DRM frequencies in 83.20% (N = 5,904) of sequences in the Northeast and 79.77% (N = 1,140) in Bahia, as the number of genotyped sequences increased each year. The most frequently identified mutations (especially M184V, K103N, and M41L) were similar between the Northeast and Bahia, although they followed different magnitudes, except for V82A, I54V, and K219Q, which were frequently found in the Northeast but not in Bahia. This state had the third-highest number of sequences, yet relatively few of these presented DRMs. Although this scenario provides valuable information for the literature and a better understanding of resistance dynamics in genotyped individuals in the Northeast and Bahia, limitations in access to and lack of reported data should be considered for the analyses performed. Additionally, statistical analyses need to be further detailed to make more robust inferences regarding whether Bahia can be considered representative of the Northeast during the analyzed period.

Keywords: mutations; resistance; antiretroviral; HIV-1; Bahia; Northeast; Brazil.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura do vírion de HIV-1.....	17
Figura 2 - Mapa genético do HIV-1.....	19
Figura 3 - Distribuição nacional dos subtipos e formas rcombinantes de HIV-1 em um retrato de 2015 a 2017. ....	19
Figura 4 - Distribuição dos subtipos e formas recombinantes de HIV-1 nos estados do Nordeste do Brasil, em um retrato de 1999 a 2019.....	20
Figura 5 - História natural da infecção por HIV-1 na ausência de TARV .....	23
Figura 6 - Critérios de seleção do conjunto de dados para estudo a partir do banco de dados da RENAGENO. ....	30
Figura 7 - Número de sequências no banco de dados e da frequência relativa de sequências apresentando alguma DRM por ano de amostragem.....	34
Figura 8 - Distribuição do número de sequências e frequência relativa de DRMs no estado do Nordeste.....	35
Figura 9 - Frequência relativa das DRMs mais encontradas no conjunto de dados do Nordeste e Bahia. ....	36
Figura 10 - Níveis de resistência ( <i>Score</i> ) à cada antirretroviral disponível no <i>Stanford HIVdb</i> .....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medidas descritivas da população de estudo no Nordeste e na Bahia.....	33
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CRF	Forma Recombinante Circulante
CV	Carga viral
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRM	Mutação de Resistência Antirretroviral
DTG	Dolotegravir
EFV	Efavirenz
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IQR	Intervalo Interquartil
IN	Integrase
INSTI	Inibidor de Integrase
LVP/r	Lopinavir/ Raltegravir
NNRTI	Inibidor de Transcriptase Reversa Não Nucleosídico
NRTI	Inibidor de Transcriptase Reversa
NVP	Nevirapina
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PEP	Profilaxia Pós Exposição
PI	Inibidor de Protease
PR	Protease
PrEP	Profilaxia Pré Exposição
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV e aids
RAL	Raltegravir
RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem

RT	Transcriptase Reversa
RTI	Inibidor de Transcriptase Reversa
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
URF	Forma Recombinante Única
UTFPR	Universidade Tecnológica Federal do Paraná

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1</b>	Geral .....	12
<b>2.2</b>	Específicos .....	12
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1</b>	Aspectos moleculares do vírus .....	13
<b>3.2</b>	Diversidade genética do HIV-1 .....	15
<b>3.3</b>	Epidemiologia do HIV-1 no Brasil .....	16
<b>3.4</b>	Epidemiologia molecular do HIV-1 no Nordeste do Brasil .....	17
<b>3.5</b>	Biossíntese viral .....	19
<b>3.6</b>	Patogênese .....	20
<b>3.7</b>	Tratamento .....	22
<b>3.8</b>	Mutações de Resistência .....	25
<b>3.8.1</b>	Monitoramento das DRMs no Brasil .....	27
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1</b>	Desenho do estudo .....	28
<b>4.2</b>	Identificação de DRMs e padrões de resistência .....	29
<b>4.3</b>	Análises estatísticas .....	31
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
<b>5.1</b>	Descrição da população do estudo .....	32
<b>5.2</b>	Frequência das Mutações de Resistência .....	33
<b>5.3</b>	Análise de resistência aos antirretrovirais .....	36
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>56</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>58</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Renomeado *Lentivirus Humimdef1* em 2025 (ICTV, 2025), o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) representam uma das maiores emergências de saúde pública global da segunda metade do século XX e início do século XXI, afetando milhões de indivíduos em todo o mundo e causando uma carga significativa para os sistemas de saúde e as comunidades afetadas (WHO, 2022). Desde a sua descoberta na década de 1980, o HIV/aids tem sido objeto de intensa pesquisa, resultando em avanços substanciais no diagnóstico, tratamento e compreensão da patogênese da doença. Atualmente, mais de 38 milhões de pessoas vivem com HIV em todo o mundo (UNAIDS, 2024), enquanto no Brasil, entre 2007 e junho de 2024, já foram registrados mais de 500 mil casos de novos de infecção pelo vírus e mais de 382 mil óbitos notificados até 2023 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A principal estratégia para o controle da infecção é a terapia antirretroviral (TARV), que reduz a replicação viral e melhora a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). No entanto, a emergência de mutações de resistência aos antirretrovirais (DRMs) representa um dos principais desafios para a eficácia do tratamento, tornando essencial o monitoramento dessas variantes virais ao longo do tempo (BRASIL, 2024).

O Brasil é um país de grande extensão territorial, composto por cinco macrorregiões com características epidemiológicas diversas (IBGE, 2023). O Nordeste, segunda maior região do país em população e terceira em número de casos notificados de HIV, é formado por nove estados: Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe. Essa região apresenta particularidades genéticas distintas em relação ao HIV-1, com padrões de diversidade viral que incluem alta prevalência do subtipo F e da recombinação BF, além do subtipo B (Gräf et al, 2021; Da Costa et al, 2020; Delatorre et al, 2017; Santos et al, 2011, Monteiro-Cunha et al, 2011). Apesar da importância epidemiológica do nordeste para a epidemia de HIV/aids no Brasil, há uma escassez de dados sobre as DRMs circulantes nessa região, o que limita a compreensão da dinâmica da resistência viral e a otimização das estratégias terapêuticas. Assim, investigações

detalhadas sobre a distribuição dessas mutações são essenciais para subsidiar políticas de saúde pública e aprimorar a efetividade do tratamento antirretroviral.

Seguindo uma tendência global, no Brasil, o início da epidemia de AIDS esteve restrito aos grandes centros urbanos, afetando inicialmente grupos populacionais específicos. Entretanto, nas últimas duas décadas, a epidemia passou a apresentar um novo padrão de disseminação, atingindo cidades de médio e pequeno porte, em um fenômeno descrito como interiorização. Apesar dessa expansão, a concentração da epidemia ainda permanece majoritariamente nos grandes centros urbanos. Nesse contexto, a Bahia, estado mais populoso do Nordeste e sua capital, possui um papel estratégico para entender a dinâmica regional da epidemia e suas implicações no surgimento e disseminação das DRMs.

Este estudo foi conduzido na expectativa de elucidar dados pouco explorados sobre as mutações de resistência a antirretrovirais em PVHA genotipadas no Nordeste como um todo e no estado da Bahia, a fim de estabelecer possíveis conexões sobre a representatividade desse estado na região.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Caracterizar a variação no perfil das mutações de resistência antirretroviral em isolados de HIV-1 encontrados em pessoas vivendo em todos os estados do Nordeste do Brasil e apenas no estado da Bahia.

### **2.2 Específicos**

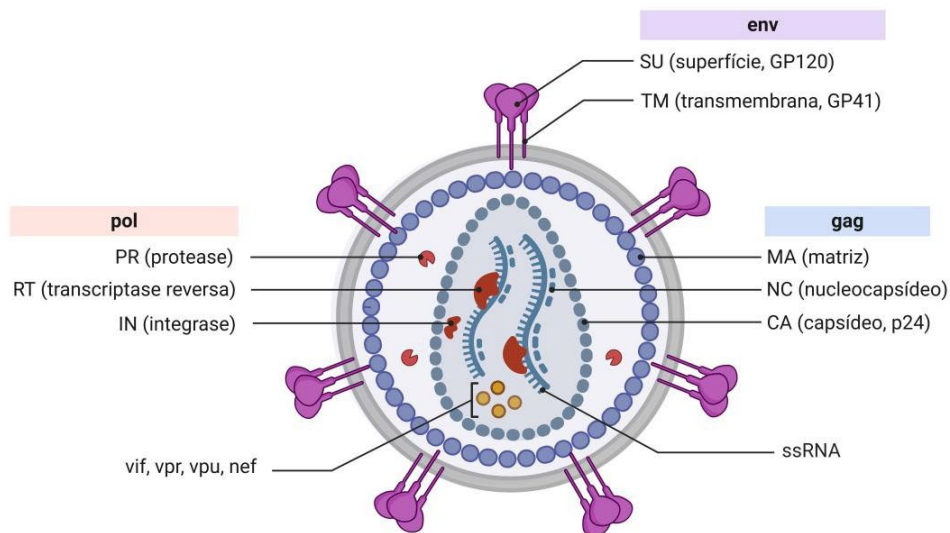
1. Identificar mutações virais de resistência antirretroviral mais frequentes na região Nordeste do Brasil e estado da Bahia;
2. Descrever grupos sociodemográficos, subtipos virais e carga viral dos indivíduos na região Nordeste do Brasil e estado da Bahia;
3. Traçar a dinâmica de frequência total de indivíduos estudados e apenas aqueles apresentando vírus com mutações de resistência antirretroviral, cronologicamente, entre 2008 e 2014.
4. Quantificar níveis de resistência aos antirretrovirais do conjunto de dados, correspondentes à região Nordeste do Brasil e estado da Bahia;

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Aspectos moleculares do vírus

Assim como o SIV, o vírus HIV-1 pertence à ordem *Ortevirales*, família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Lentivirus*. O material genético viral é formado por duas fitas simples de RNA idênticas (Holffman&Gallant, 2007). Cada fita de RNA contém aproximadamente 10 mil nucleotídeos, que podem ser divididos em nove genes (Figura 1).

**Figura 1.** Estrutura morfológica do vírion de HIV-1.

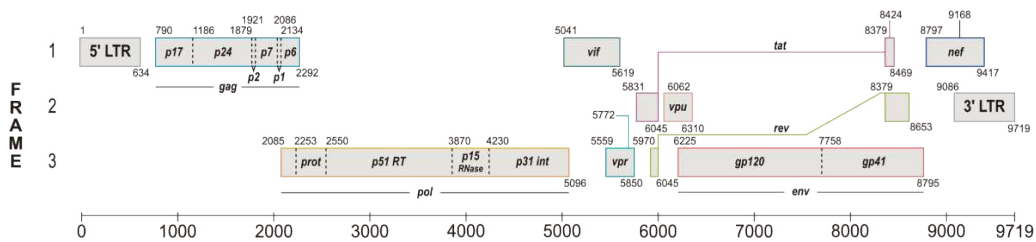


**Fonte:** Figura adaptada a partir do repositório do BioRender (<https://app.biorender.com/>).

Os genes estruturais *gag*, *env* e *pol*, também comuns aos demais retrovírus, são responsáveis por codificar poliproteínas que são clivadas e formam o capsídeo (*gag*) e envelope viral (*env*), como a gp120 e gp41. Além disso, o gene *pol* também é responsável pela codificação das enzimas integrase (IN ou p32), protease (PR ou p11) e transcriptase reversa (TR ou p66/p51), que são fundamentais no processo de replicação (IN e TR), amadurecimento viral e clivagem de poliproteínas (PR) (Holffman&Gallant, 2007). Os demais genes são acessórios, nomeados *vif*, *vpr* e *vpu* (ou *vpx* no HIV-2), e regulatórios, nomeados

*tat*, *rev* e *nef* (Figura 2). Esses genes têm funções associadas a atividades como regulação de expressões gênicas (Frankel et al., 1998), mecanismos de adaptação e escape do sistema imune e transporte do DNA pró-viral para o núcleo da célula infectada (Frankel et al., 1998; Peter, 1998).

**Figura 2.** Mapa genético do HIV-1, organização do genoma referência HXB2. Disponível no Los Alamos HIV sequence database (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/MAP/landmark.html>).



**Fonte:** Los Alamos HIV sequence database (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/MAP/landmark.html>).

### 3.2 Diversidade genética do HIV-1

A origem do HIV está relacionada a múltiplos eventos de transmissão zoonótica do vírus da imunodeficiência símia (SIV) para seres humanos (Sharp&Hahn, 2010; 2011). Análises filogenéticas sugerem que eventos independentes de transmissão do hospedeiro animal para o ser humano, ao longo de várias décadas de exposição, permitiram que o SIV se adaptasse ao ser humano, originando diferentes linhagens do HIV. O HIV-1 está dividido em quatro grupos principais: M (*main/major*), N (*non-M, non-O*), O (*outlier*) e P (Plantier, 2009). Entre esses, o grupo M é o responsável por estabelecer a pandemia de HIV-1 no mundo (Hemelaar, 2013) e foi o primeiro a ser identificado no mundo na década de 1980, apesar de ter surgimento datado entre os anos 1910 e 1930 (Korber et al., 2000; Faria et al., 2014).

O grupo M divide-se em dez diferentes subtipos virais, nomeados A-D, F-H, J, K e L (Robertson et al, 2000; Yamaguchi et al., 2020). O subtipo A ainda se divide em sub-subtipos A1-A8 (Silva et al., 2021), e o subtipo F em F1 e F2 (Dumitrescu et al, 1994; Robertson et al, 2000). Além disso, ainda podem ocorrer e recombinações genéticas entre os subtipos, que acontecem quando uma célula é coinfectada por partículas virais de diferentes subtipos, e no momento da replicação

de enzimas virais produzem uma fita híbrida entre os dois subtipos (Vuilleumier et al., 2015; Song et al., 2018). Essa classificação é feita baseada na variação genômica entre os subtipos, que pode atingir até 35% de diferença dependendo dos subtipos e regiões observadas no genoma viral (Korber et al., 2001).

A história epidemiológica do HIV-1 envolve aspectos sociodemográficos, culturais e biológicos que permitiram o maior sucesso na disseminação de alguns subtipos do vírus em relação a outros, criando uma configuração heterogênea da diversidade genética desse vírus mundialmente (Hemelaar, 2013).

Apesar da prevalência do subtipo B em países desenvolvidos, mais de 40% das infecções recentes nesses países ocorrem por subtipos não-B, devido à atividade migratória de indivíduos provenientes de outros países menos desenvolvidos, onde outros subtipos são mais frequentes (Tebit&Arts, 2011).

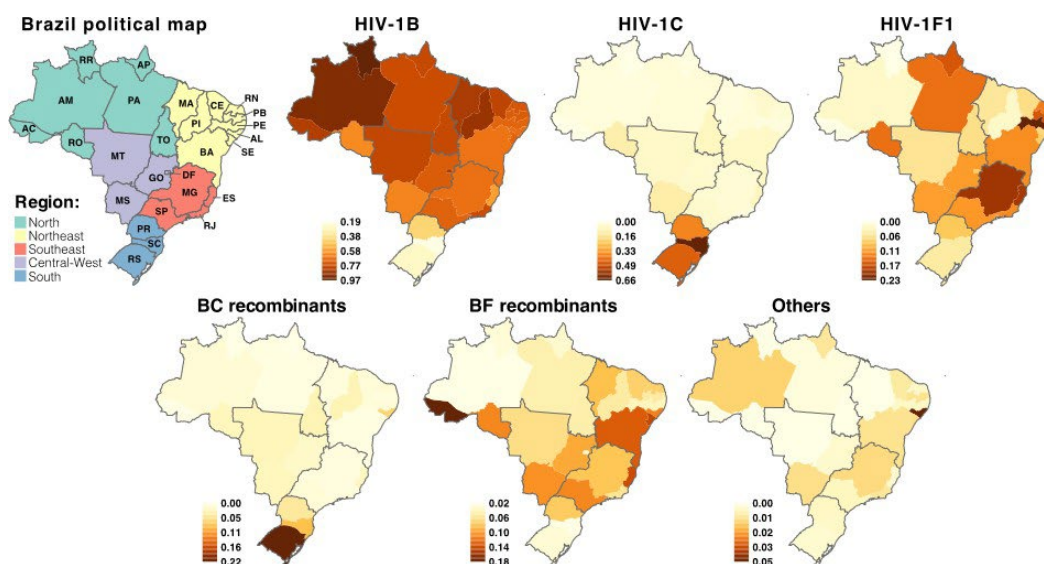
### **3.3 Epidemiologia do HIV-1 no Brasil**

O HIV-1 foi isolado pela primeira vez no Brasil em 1987 por pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, através de amostras biológicas de PVHA (Galvão-Castro, 1987). Esse marco permitiu que o país avançasse em estudos sobre caracterizações moleculares e epidemiológicas, tornando o Brasil uma das principais referências mundiais na antecipação de políticas públicas para tratamento da infecção por HIV-1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Desde o início da pandemia de HIV-1, o Brasil soma mais de 1 milhão de casos de infecção notificados e mais de 392 mil casos de óbitos tendo o HIV ou aids como causa básica, desde o início da pandemia. Entre 2007 e junho de 2024, o Brasil registrou a maior concentração de casos notificados nas regiões Sudeste (41,0%), Nordeste (21,9%), Sul (18,7%), seguida pelas regiões Norte (10,4%) e Centro-Oeste (8,0%), o que condiz com a distribuição demográfica do país por região (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Apesar disso, assim como no número de casos de detecção de aids, observa-se que o coeficiente de mortalidade também vem apresentando redução durante a última década, evoluindo de 5,7 óbitos em 2013 para 3,9 óbitos em 2023, por 100 mil habitantes em todas as regiões do país, exceto nos estados Roraima e Rondônia na região Norte, e Alagoas e Sergipe na região Nordeste, onde uma tendência de redução não foi vista (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Nos últimos anos, a razão da taxa de detecção de aids entre homens e mulheres é crescente em todas as regiões do Brasil e a detecção dos casos permanece mais comum em homens. Em 2023, a maior parte dos casos detectados nesse gênero ocorreram entre 25 e 29 anos, enquanto mulheres apresentam maior detecção de casos de 40 a 44 anos de idade. Dez anos antes, a idade com maior detecção de casos era maior para homens (30 a 34 anos) e a mesma para mulheres. Fatores como diferentes introduções do HIV-1 no país, diferentes características regionais e demográficas permitiram que a distribuição genética do vírus se estabelecesse em padrões heterogêneos ao longo das regiões (Hemelaar, 2019). Os subtipos B, C e F1 e as formas recombinantes BC e BF são responsáveis por 99% da diversidade genética do Brasil (Gräf et al., 2021). O subtipo B é prevalente em cerca de 70-90% das infecções na maioria dos estados brasileiros, principalmente aqueles localizados nas regiões norte, nordeste, sudeste e centro-oeste do país. Nos estados da região sul, o subtipo C é prevalente e responsável por cerca de 40% das infecções (Gräf et al., 2021).

**Figura 3.** Distribuição nacional dos subtipos e formas recombinantes de HIV-1 em um retrato de 2015 a 2017 (GRÄF et al., 2021).



Fonte: Gräf et al, 2021

### 3.4 Epidemiologia molecular do HIV-1 no Nordeste do Brasil

A região Nordeste do Brasil é composta por nove estados (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, e Sergipe) que

juntos representam 21,9% dos casos de HIV notificados na última década. O censo demográfico do país também apresenta a região como a segunda mais populosa do Brasil, apenas atrás da região Sudeste (IBGE, 2024).

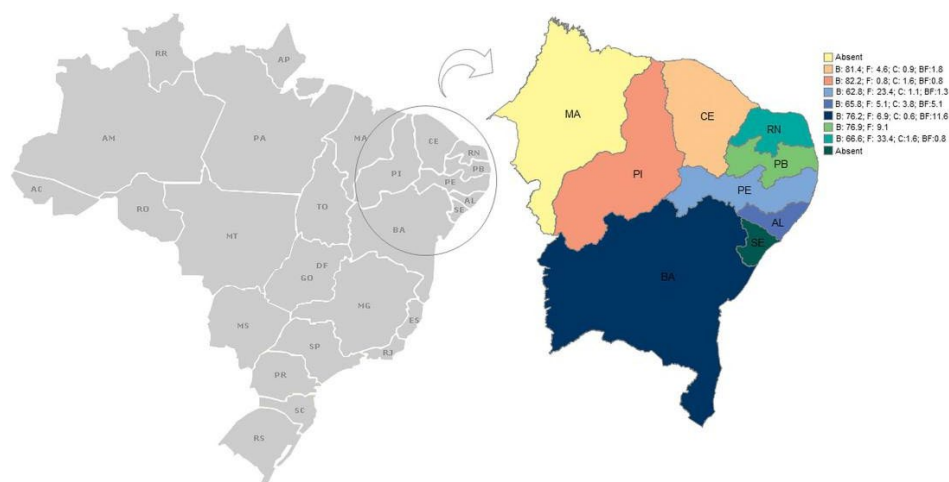
Uma ampla variação na prevalência dos subtipos de HIV-1 é vista nos diferentes estados do Nordeste do Brasil, indicando um padrão epidemiológico molecular complexo nessa região do Brasil (Santos et al, 2011; Delatorre et al, 2017; Da Costa et al, 2020). A maioria dos estudos de epidemiologia molecular conduzidos na região Nordeste do Brasil indicam que a epidemia é majoritariamente definida pelo subtipo B (70-90%), seguido por recombinantes BF1 (4-20%) e pelo subtipo F1 (5-10%) (Figura 3) (Gräf et al, 2021; Da Costa et al, 2020; Delatorre et al, 2017; Santos et al, 2011). Nesse cenário, é importante destacar que alguns estudos defendem a classificação de altas frequências do subtipo F1 na região, que foram reclassificados como BF1 posteriormente, após caracterização do genoma completo ou cobertura próxima. De forma geral, outros subtipos como C e D e formas recombinantes como BC e AG também já foram reportados na literatura em baixa frequência na região (Da Costa et al, 2020; Delatorre et al, 2017; Pessoa et al, 2015). Por outro lado, alguns estudos evidenciam que as frequências do subtipo C (Figura 4) e recombinante BC estão elevando ao longo dos anos na região (em especial no estado de Alagoas), sugerindo uma futura potencial mudança da dinâmica dos subtipos encontrados no Nordeste do Brasil.

Apesar de o subtipo B ser o mais frequente na região, dados presentes da literatura sugerem que o estado da Bahia apresenta particularidades relacionadas à uma frequência relativa menor para esse subtipo em relação aos demais subtipos. Nesse estado, o subtipo F1 e recombinante BF são encontrados em frequências elevadas, principalmente quando comparados aos demais estados da região (>11% até ~40,0%) (Gräf et al, 2021; Delatorre et al, 2017; Filho&Brites, 2017).

Em 2017, Delatorre e colaboradores conduziram um estudo de meta-análise indicam que a Bahia e foi o estado com maior número de amostras e sequências nucleotídicas na maioria dos estudos da literatura. Isso pode indicar grande consolidação estatística às descrições moleculares encontradas para esse estado, principalmente. Em concordância, o estado da Bahia é o 4º com maior valor populacional relativo ao censo demográfico estadual do Brasil (IBGE, 2024).

Apesar disso, é importante considerar que existe uma extensa variação entre as regiões genômicas analisadas nos diferentes estudos, contribuindo para possíveis incompatibilidades de informações na caracterização da diversidade genética entre os estados da região, especialmente na sensibilidade de detecção de recombinações.

**Figura 4.** Distribuição dos subtipos e formas recombinantes de HIV-1 nos estados do Nordeste do Brasil, em um retrato de 1999 a 2019 (COSTA et al., 2019).



Fonte: Costa et al, 2019

### 3.5 Biossíntese viral

O HIV infecta células que apresentam a molécula CD4<sup>+</sup> em sua membrana, como linfócitos T, monócitos, macrófagos, células dendríticas e da micróglia. A infecção se inicia na etapa de adsorção, quando a glicoproteína gp120 do envelope viral se liga ao receptor CD4<sup>+</sup> e aos correceptores CCR5 ou CXCR4 da célula hospedeira, embora exista um maior tropismo por CCR5. Essa interação provoca mudanças conformacionais na estrutura viral, aproximando o vírus da célula e permitindo a exposição das regiões hidrofóbicas da gp41. Isso facilita a fusão entre as membranas viral e celular, permitindo a entrada do vírus (Qadir & Malik, 2010). Uma vez no interior da célula, o capsídeo viral passa por um processo de desnudamento, no qual proteínas acessórias e regulatórias do próprio vírus auxiliam na liberação do material genético viral no citoplasma. Em seguida, o RNA do HIV é convertido em DNA pró-viral por meio da transcrição reversa e, posteriormente, incorporado ao genoma da célula hospedeira.

Esse processo de integração pode interromper genes celulares essenciais, o que pode contribuir para os efeitos patológicos da infecção pelo HIV (Sierra et al., 2005).

Diversas enzimas virais participam desse ciclo, mas a transcriptase reversa (RT) desempenha um papel central ao converter o RNA viral em DNA, enquanto a integrase possibilita a incorporação desse DNA ao genoma do hospedeiro. Após essa integração, a maquinaria celular transcreve e traduz o genoma pró-viral. Um complexo contendo a RT, a integrase, a protease e duas cópias do RNA viral desloca-se até a membrana celular, onde interage com proteínas estruturais, como a p24, responsável pela formação do capsídeo, e a p17, componente da matriz viral. Lipídios da membrana celular e glicoproteínas virais, como gp120 e gp41, também são incorporados à estrutura do vírus. Por fim, ocorre o brotamento do vírion imaturo na membrana da célula, seguido pelo processamento das proteínas virais mediado pela protease, resultando no amadurecimento da partícula viral e tornando-a infecciosa (Sierra et al., 2005; Hoffman & Gallant et al., 2007).

O HIV-1 sofre, em média, uma mutação por genoma a cada ciclo de replicação (Mansky et al., 1998). Essa elevada taxa de mutação contribui para sua rápida evolução e extensa diversidade genética. Diversos fatores influenciam esse fenômeno, incluindo: (I) a ausência de um mecanismo de correção de erros pela enzima transcriptase reversa (RT) durante a replicação viral, (II) a alta taxa replicativa do vírus, que pode produzir entre  $10^{10}$  e  $10^{12}$  novas partículas virais diariamente, (III) a pressão exercida pelo sistema imunológico do hospedeiro e (IV) a ocorrência de recombinação genética no processo replicativo (Preston et al., 1988; Perelson et al., 1996; Sharp et al., 2011). Devido a essa rápida taxa de evolução, esses mecanismos naturalmente resultam em uma grande diversidade genética.

### **3.6 Patogênese**

Ao longo do tempo, a replicação descontrolada do HIV e a ativação contínua do sistema imunológico levam à redução progressiva dos linfócitos T CD4+, resultando em imunossupressão. Na fase mais avançada da infecção, conhecida como aids, o indivíduo torna-se vulnerável a infecções oportunistas e neoplasias (Figura 5) (Hoffmann et al., 2007).

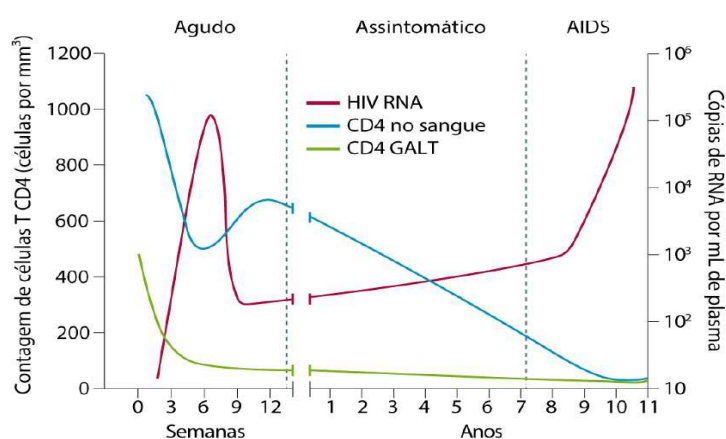
O início da infecção é marcado pela fase aguda, caracterizada por uma alta

carga viral. Essa fase pode ser assintomática ou apresentar sintomas semelhantes aos da gripe. Durante esse período, o vírus se multiplica rapidamente, se espalha pelo organismo e desencadeia a ativação de linfócitos T citotóxicos, que atuam no controle da viremia. É nesse momento que ocorre a soroconversão, quando os anticorpos anti-HIV começam a ser detectáveis em exames sorológicos. No entanto, a presença desses anticorpos não significa controle da infecção, pois o HIV tem a capacidade de escapar das defesas imunológicas e persistir no organismo, principalmente através de reservatórios virais (Mellors et al., 1995; Mcmichael et al., 2010).

A resposta do sistema imune exerce uma pressão seletiva sobre o vírus, favorecendo o surgimento de mutações e adaptações que permitem sua evasão imunológica (Kawashima et al., 2009). Após essa fase inicial, a infecção entra em um período de latência, que pode durar anos sem manifestações clínicas evidentes. Nesse estágio, há um aparente equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunológica (Figura 5). Entretanto, o vírus continua se multiplicando, promovendo gradualmente o enfraquecimento do sistema imune do hospedeiro (Hoffmann et al., 2007).

Sem um tratamento eficaz para controlar a replicação do HIV, a infecção evolui para a fase sintomática avançada, caracterizada pela aids. Nessa etapa, os níveis de linfócitos T CD4+ podem cair abaixo de 200 células/ $\mu\text{L}$ , e o paciente passa a apresentar manifestações clínicas frequentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

**Figura 5.** História natural da infecção por HIV-1 na ausência de TARV. Adaptado de Maartens e colaboradores (2014).



**Fonte:** Adaptado de Maartens e colaboradores (2014).

### 3.7 Tratamento

O controle da carga viral e a preservação da saúde de pessoas vivendo com HIV (PVHA) são realizados por meio da Terapia Antirretroviral (TARV), que, atualmente, possibilita que esses indivíduos tenham uma expectativa de vida comparável à de pessoas sem a infecção (Trickey et al., 2017). Com a redução da carga viral, os antirretrovirais (ARVs) interrompem a progressão da doença, prevenindo a exaustão do sistema imunológico.

Os ARVs começaram a ser desenvolvidos nos anos 1980 e possuem diferentes mecanismos de ação para inibir a replicação do HIV. Atualmente, existem seis categorias principais desses medicamentos: inibidores de fusão, inibidores de entrada, inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa (TR), inibidores de protease e inibidores de integrase (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2022).

As classes de inibidores da TR atuam impedindo a ação dessa enzima na etapa de transcrição reversa do RNA viral. Os inibidores nucleosídeos da TR (NRTIs) funcionam ao sofrerem fosforilação dentro da célula, permitindo sua incorporação ao sítio catalítico da enzima TR, interrompendo a adição de novos nucleosídeos e impedindo a síntese do DNA viral (Cihlar&Ray, 2009). Os NRTIs foram os primeiros ARVs aprovados para tratar o HIV, com exemplos como Zidovudina (AZT, análogo à timina), Lamivudina (3TC, análogo à citosina) e Tenofovir (TDF, análogo ao nucleotídeo adenina) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2022).

Por outro lado, os inibidores não nucleosídeos da TR (NNRTIs) atuam de maneira distinta, ligando-se a um sítio alostérico da enzima TR. Isso provoca uma modificação estrutural que impede sua funcionalidade no processo de replicação do HIV (Furman et al., 1986). Entre os principais fármacos dessa classe, destacam-se Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP) e Etravirina (ETR).

Os inibidores de protease (PIs) funcionam de forma semelhante aos NNRTIs, mas atuam sobre a enzima protease, impedindo que ela realize o processamento das proteínas precursoras virais. Esse bloqueio resulta na produção de partículas virais imaturas e não infecciosas, reduzindo a disseminação do HIV no organismo

(Dreyer et al., 1989). Essa classe de medicamentos é amplamente utilizada na TARV e inclui fármacos como Lopinavir (LVP), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV) e Ritonavir (*r*), sendo este último frequentemente usado como potenciador da ação de outros PIs. Um dos esquemas terapêuticos comuns envolve a combinação de Lopinavir com Ritonavir (LVP/*r*) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Outras classes envolvem os inibidores da integrase (INSTIs), que agem bloqueando a ação da integrase e impedindo a incorporação do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, o que interrompe o ciclo replicativo do HIV e leva à degradação do DNA viral pela célula infectada (Espeseth et al., 2000; Rossetti et al., 2021). Já os inibidores de entrada e os inibidores de fusão atuam impedindo a invasão do HIV na célula-alvo. Os inibidores de fusão são compostos peptídicos hidrofóbicos que se ligam à glicoproteína gp41, bloqueando a fusão entre as membranas viral e celular. O Enfuvirtida (T-20) é um medicamento dessa classe, administrado por via subcutânea (Fumakia et al., 2016). Os inibidores de entrada, por sua vez, impedem a interação da proteína viral gp120 com os receptores celulares.

No Brasil, o tratamento antirretroviral começou nos anos 1990 com a monoterapia com AZT. Embora não tenha sido desenvolvido originalmente para tratar o HIV, esse fármaco mostrou benefícios clínicos para PVHA. No entanto, sua eficácia era limitada, pois o vírus desenvolvia rapidamente resistência, reduzindo a resposta ao medicamento (assunto detalhado no tópico 3.8) (Fischl et al., 1987). Além disso, o uso prolongado de AZT causava efeitos adversos significativos, como anemia, neutropenia e danos musculares e hepáticos (Richman et al., 1987). Isso levou à busca por novas alternativas terapêuticas, resultando na comercialização de outros ARVs das classes NRTI, NNRTI e PI ainda na década de 1990.

Em 2008, o Brasil adotou o esquema de terapia dupla, estabelecendo a primeira linha terapêutica para o HIV-1, composta por dois NRTIs combinados a um terceiro medicamento de outra classe, preferencialmente um NNRTI. Caso ocorressem falhas no tratamento ou interações medicamentosas, o esquema poderia ser substituído por fármacos da segunda linha, pertencentes à classe dos PIs. A persistência de falha na segunda linha indicava a necessidade de uma terapia de resgate com outras classes de ARVs. O uso de diferentes classes de medicamentos tem o objetivo de atuar em vários pontos do ciclo replicativo do HIV, aumentando a eficácia do tratamento e

Reduzindo o risco de resistência. Com o passar do tempo, as terapias foram aprimoradas, substituindo medicamentos e atualizando protocolos para reduzir efeitos adversos e melhorar a adesão ao tratamento (PCDT, 2018). Atualmente, novos arvs continuam sendo pesquisados e desenvolvidos com o objetivo de proporcionar uma supressão viral mais rápida, além de maior tolerabilidade, eficácia e biodisponibilidade. Esses avanços não apenas otimizam a tarv, mas também contribuem para melhorar a adesão ao tratamento (Ramgopal et al.; Marzinke et al., 2023).

No Brasil, desde 1996, o Sistema Único De Saúde (SUS) garante acesso universal e gratuito à tarv, além de exames de monitoramento da carga viral, do sistema imunológico e, mais recentemente, da genotipagem do hiv (detalhada no tópico 3.8.1). Essa política contribuiu para uma queda de aproximadamente 50% na mortalidade e 80% na incidência de infecções oportunistas no final dos anos 1990 (Agostini et al., 2019). Em 2022, cerca de 83% das pessoas diagnosticadas com hiv estavam em tratamento antirretroviral no brasil, embora não haja dados detalhados sobre a adesão e a carga viral desses pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Outra iniciativa importante foi a decisão pioneira do brasil, em 2013, de oferecer tarv a todos os recém-diagnosticados, independentemente da contagem de cd4, antecipando uma recomendação da organização mundial da saúde. Antes dessa mudança, o tratamento só era iniciado quando o paciente apresentava menos de 350 células/mm<sup>3</sup> de CD4 ou sintomas clínicos avançados (PCDT, 2008).

Além disso, estratégias como a Profilaxia Pré-Exposição (PREP) e a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) são essenciais na prevenção do HIV, estando disponíveis no brasil desde 2017 e 2010, respectivamente. A PREP consiste no uso diário de arvs por pessoas com maior vulnerabilidade à infecção pelo HIV-1, utilizando a combinação de TDF e FTC para bloquear a replicação viral em caso de exposição. Já a PEP deve ser iniciada em até 72 horas após uma exposição de risco e mantida por 28 dias, com um esquema padrão contendo tdf, 3tc e um terceiro agente, como DTG (PCDT, 2018; 2024).

Apesar dos avanços, a falha terapêutica ainda pode ocorrer em PVHA em uso de ARVs. A falha virológica é o primeiro sinal, caracterizando-se pela carga viral detectável (>200 cópias/mL) após seis meses de tratamento. Essas falhas estão,

geralmente, associadas à baixa adesão, interações medicamentosas ou limitações na biodisponibilidade dos fármacos (Hemelaar, 2013; Silva et al., 2015). Além disso, uma terapia sub-ótima, onde há replicação basal do vírus, está também associada ao surgimento acelerado de mutações de resistência aos fármacos em uso levando à falha terapêutica completa e degradação da saúde de PVHA (Hemelaar, 2013; PCDT, 2018).

### 3.8 Mutações de Resistência

Devido à rápida taxa de evolução do HIV, é comum que variantes virais contendo mutações associadas à resistência (DRMs) surjam durante o processo replicativo e sejam favorecidas em ambientes onde os ARVs exercem forte pressão seletiva. Quando há uso inadequado desses fármacos, a replicação basal do vírus pode gerar diversidade genética suficiente para o surgimento de DRMs, permitindo que a TARV atue selecionando variantes resistentes (Katusiime et al., 2014).

Essas mutações modificam a composição genética do HIV e podem comprometer sua suscetibilidade a um ou mais medicamentos, total ou parcialmente. Algumas DRMs reduzem a eficácia de determinados ARVs, enquanto aumentam a sensibilidade a outros, como ocorre na mutação M184V. Nesse caso, a substituição do aminoácido metionina por valina na posição 184 do gene *pol* resulta em resistência à lamivudina (3TC) e ao abacavir (ABC), mas torna o vírus mais suscetível ao AZT (Whitcomb et al., 2002; Melikian et al., 2012).

No geral, a presença de DRMs tende a reduzir o *fitness* viral em comparação ao HIV de tipo selvagem. Por exemplo, uma mutação na transcriptase reversa pode comprometer sua eficiência enzimática, ao mesmo tempo em que impede a ligação de um inibidor da classe dos NNRTIs (Melikian et al., 2012). Dessa forma, essas mutações conferem vantagem competitiva apenas quando há uso contínuo de TARV. Caso o tratamento seja modificado ou o vírus seja transmitido para um indivíduo sem exposição a ARVs, essas mutações podem reverter.

O impacto das DRMs na susceptibilidade aos ARVs é um fator determinante para a definição da barreira genética de cada fármaco. Esse conceito envolve a dificuldade do HIV em desenvolver resistência a um medicamento e depende de diversos fatores,

como a quantidade e o tipo de mutações necessárias para que a resistência ocorra, a tolerância da enzima-alvo a essas alterações e a capacidade replicativa do vírus na presença do ARV (Katusiime et al., 2014). De modo geral, quanto maior a barreira genética de um fármaco, mais difícil será para o HIV desenvolver resistência, garantindo maior durabilidade da terapia ao longo do tempo. Essa barreira genética não é homogênea entre as classes de ARVs e pode apresentar variações significativas dentro de uma mesma classe, sendo um aspecto fundamental na escolha dos tratamentos (Tang & Shafer, 2012).

As DRMs podem ser classificadas como transmitidas ou adquiridas. As transmitidas referem-se a mutações que são passadas de uma pessoa para outra, geralmente por meio da infecção por um vírus já resistente a determinados ARVs, o que pode limitar as opções terapêuticas iniciais e dificultar o controle da infecção (WHO, 2014). Já as adquiridas ocorrem durante a TARV, quando a replicação viral persistente, frequentemente associada à adesão inadequada ao tratamento ou à presença de níveis subótimos de medicamentos, favorece o surgimento de mutações que tornam o vírus resistente aos fármacos utilizados. Essas mutações podem emergir em diferentes momentos do ciclo replicativo do HIV, reduzindo a eficácia da terapia (PCDT, 2024; D'ettore et al., 2011). Ambas as formas de resistência representam desafios para o controle da infecção, exigindo abordagens terapêuticas cada vez mais sofisticadas para garantir a eficácia do tratamento.

No Brasil, as DRMs adquiridas são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de falha virológica, enquanto as transmitidas são menos frequentes. No entanto, um aumento na taxa de resistência transmitida, especialmente aos NNRTIs, foi observado na última década (PCDT, 2018; 2024). A prevalência média de DRMs em indivíduos recém-infectados e sem uso prévio de TARV no Brasil é de 9,5% (Arruda et al., 2018).

As mutações mais frequentes no país ocorrem, principalmente, nos genes relacionados à resistência aos NRTIs, seguidos pelos NNRTIs e PIs. Esse padrão pode ser explicado pelo uso predominante de inibidores da transcriptase reversa na TARV em comparação a outras classes de medicamentos (PCDT, 2018; 2024).

Estudos recentes indicam que cerca de 80% das PVHA apresentaram alguma DRM nos últimos anos, com maior incidência entre as mutações associadas aos NRTIs (~68%), NNRTIs (~57%) e PIs (~25%) (Diaz et al., 2015; Pereira et al., 2023).

Apesar da grande diversidade genética do HIV-1, os protocolos terapêuticos são padronizados para todos os subtipos virais. Embora a maioria das DRMs identificadas no subtipo B também ocorra em subtipos não-B, a frequência e os impactos dessas mutações podem variar entre os diferentes subtipos (Hemelaar, 2013; Martinez-Canjas et al., 2009). Uma lista atualizada anualmente com todas as DRMs reconhecidas pode ser acessada no banco de dados da Stanford University: <https://hivdb.stanford.edu/>.

### 3.8.1 Monitoramento das DRMs no Brasil

O monitoramento contínuo das mutações de resistência à TARV, realizado principalmente por meio do sequenciamento e análise dos genes-alvo do HIV (genotipagem), é fundamental para a manutenção da estabilidade clínica PVHA. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza gratuitamente esse serviço para grupos específicos, incluindo: (I) indivíduos com falha virológica; (II) gestantes vivendo com HIV; (III) crianças infectadas pelo vírus; (IV) pessoas recém-diagnosticadas cujo parceiro (atual ou anterior) esteja em uso de TARV; e (V) indivíduos co-infectados com HIV e tuberculose.

Entre 2001 e 2018, esse serviço foi oferecido pela Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO), um consórcio de laboratórios vinculados a instituições públicas em diferentes regiões do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; PCDT, 2018). A RENAGENO realizava testes de genotipagem para identificar mutações nas regiões do gene *pol* associadas às enzimas transcriptase reversa e protease, além da região da integrase quando havia indicação clínica. Atualmente, o serviço é terceirizado. O banco de dados da RENAGENO, composto por informações sociodemográficas — coletadas por meio de formulários preenchidos antes da realização dos testes — e sequências genéticas do HIV de dezenas de milhares de pacientes, constitui uma fonte valiosa para o estudo da dinâmica de aquisição de DRMs no Brasil.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

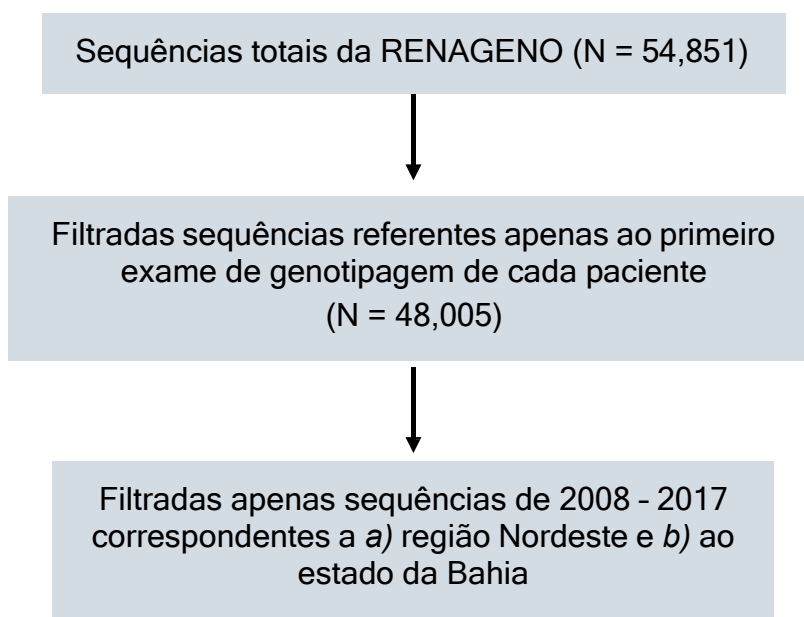
### 4.1 Desenho do estudo

Esse estudo é uma derivação de um projeto maior que possui aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz/Fiocruz-BA sob registro nº 15300719.5.0000.0040. Os metadados fornecidos não compreendem a identificação do participante da pesquisa, portanto, sua identidade se manteve sigilosa durante toda a análise desse estudo. Esse estudo teve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pacientes (TCLE).

O conjunto de dados analisados nesse estudo teve caráter retrospectivo de pacientes amostrados pela Rede Nacional de Genotipagem do Brasil (RENAGENO), que foram cedidos pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Esse banco de dados agrupa sequências nucleotídicas do gene *pol*, de regiões correspondentes à protease (PR) e transcriptase reversa (RT) do vírus, totalizando uma cobertura de aproximadamente 1000 pares de bases em cada sequência nucleotídica. Esse gene é o principal ponto de ação da TARV e também onde ocorrem as mutações de resistência, sendo assim o foco do serviço de genotipagem durante o período desse estudo.

Inicialmente, o banco de dados agrupava 54.851 sequências de pacientes que utilizaram o serviço de genotipagem uma única vez ou múltiplas vezes entre 2007 e 2018. Para esse estudo, uma seleção foi feita incluindo sequências referentes apenas à primeira genotipagem de cada indivíduo. Adequando-se aos objetivos desse estudo, esses dados foram, ainda, filtrados em dois diferentes conjuntos para incluir apenas indivíduos de: *a*) região Nordeste do Brasil; e *b*) somente estado da Bahia. Apenas amostras coletadas entre 2008 e 2017 foram incluídas, já que os anos 2007 e 2018 apresentaram dados temporalmente incompletos e, por isso, podiam representar viés de amostragem. Todos os dados contrários a esses estabelecidos participaram de critério de exclusão. Esses critérios são mostrados na Figura 6.

**Figura 6.** Critérios de seleção do conjunto de dados para estudo a partir do banco de dados da RENAGENO.



**Fonte:** Autora

Além das sequências virais, o banco de dados contém metadados sociodemográficos e moleculares para cada indivíduo, considerando idade, UF de residência, gênero, estado de gestação, estado de tratamento e carga viral.

Todas as sequências analisadas neste estudo já haviam sido previamente avaliadas quanto à qualidade e aos subtipos do HIV-1 em um trabalho anterior do grupo de pesquisa, descrito por GRÄF et al., 2021.

#### **4.2 Identificação de DRMs e padrões de resistência**

Devido à grande quantidade de dados, a ferramenta Seqtk v1.4 r122 (H Li et al, 2013) foi utilizada para filtrar sequências de interesse e verificar duplicatas, e Seqkit v2.9.0 (Shen W et al, 2016) foi utilizada para dividir os dados em 12 arquivos menores em formato FASTA, com aproximadamente 4,000 sequências cada, para serem submetidos ao algoritmo de identificação de DRMs.

A presença de DRMs foi investigada utilizando o algoritmo desenvolvido pelo HIVdb Program v.9.4.1, da Universidade de Stanford (Tang et al., 2012). Esse algoritmo analisa sequências nucleotídicas da região *pol* do HIV-1 e procura por

mutações de resistência já descritas para ARVs de todas as classes. Neste trabalho, utilizamos a versão *web server* do algoritmo e a análise foi realizada selecionando as opções de *output* referentes às informações relacionadas a todos os ARVs disponíveis no algoritmo.

Como resultado, foram obtidos arquivos finais em formatos CSV e JSON com dados referentes ao sumário de DRMs encontradas e seus respectivos níveis de resistência a cada ARV disponível para avaliação no algoritmo, respectivos a cada sequência submetida. Esse último é categorizado em cinco diferentes níveis de caráter progressivo, onde resumidamente, indicam especificações definidas pelo algoritmo (disponíveis em [hivdb.stanford.edu](http://hivdb.stanford.edu)). As interpretações de resistência a antirretrovirais são fornecidas pelo algoritmo da *Stanford db* (TANG et al, 2012) separadamente para cada classe de medicamentos: para a protease (PR), são consideradas as drogas inibidoras de protease potencializadas com ritonavir (boosted PIs); para a transcriptase reversa (RT), são avaliados sete inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) e quatro inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs); e, para a integrase (IN), três inibidores da integrase (INSTIs) são considerados.

A resistência é classificada em cinco níveis (*level*):

- suscetível (nível 1)
- resistência potencial de baixo nível (nível 2)
- resistência de baixo nível (nível 3)
- resistência intermediária (nível 4)
- resistência de alto nível (nível 5)

Essa categorização baseia-se em *scores* calculados a partir da soma das penalidades atribuídas às combinações de mutações associadas a cada medicamento. *Scores* inferiores a 10 indicam suscetibilidade; *scores* entre 10 e 14 indicam resistência potencial de baixo nível; entre 15 e 29, resistência de baixo nível; entre 30 e 59, resistência intermediária; e *scores* iguais ou superiores a 60 indicam resistência.

### 4.3 Análises estatísticas

A análise dos dados obtidos foi realizada através do programa estatístico R v4.3.3 (Grolemund&Wickham, 2017; R CORE TEAM, 2021), através do Rstudio v2023.12.1+402. Alguns pacotes foram principalmente usados, como Dplyr (Wickham H et al, 2023), gtsummary (Sjoberg DD et al, 2021) e ggplot2 (Wickham H et al, 2016) para exploração e visualização de dados.

Inicialmente, a análise estatística descritiva foi realizada para características demográficas e moleculares através de cálculos de frequência absoluta e relativa para cada uma das variáveis. A distribuição dessas características foi analisada para toda a população do conjunto de dados e também considerando apenas indivíduos apresentando DRMs, considerando a região Nordeste e somente o estado da Bahia separadamente.

A caracterização estatística analítica foi realizada através dos mesmos pacotes do R descritos anteriormente, através do RStudio. As mutações mais frequentes foram avaliadas quando apresentaram  $\geq 5\%$  de frequência no *dataset*. Além disso, para identificação territorial dos dados avaliados, mapas foram criados através do pacote Microsoft Excel Professional Plus, versão 2019.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Descrição da população do estudo

Após a seleção dos dados, 7.096 sequências de PVHA amostradas entre 2008 e 2017 no Nordeste do Brasil foram consideradas para compor o estudo, sendo 1.429 (20,13%) referentes apenas ao estado da Bahia.

O conjunto de dados analisado foi composto principalmente por: *a*) Indivíduos de sexo biológico masculino (57,90% para o Nordeste e 50,94% para a Bahia); *b*) de idade entre 40-59 anos (41,37% para o Nordeste e 39,81% para a Bahia) e *c*) Em tratamento com antirretrovirais (99,14% para o Nordeste e 98,81% para a Bahia). Das características virais, o subtipo B foi o mais frequente em ambas localidades (75,32% para o Nordeste e 46,74% para a Bahia), seguido pelo subtipo F1 (12,11%) e pela recombinação BF (8,01%) no Nordeste. Na Bahia, por outro lado, foi identificada maior frequência da recombinação BF (13,36%) em relação ao subtipo F1 (11,40%). A mediana da carga viral foi 21.250 cópias/mL no Nordeste e 25.969 cópias/mL considerando apenas o estado da Bahia (Tabela 1).

**Tabela 1.** Medidas descritivas da população de estudo no Nordeste e na Bahia

	NORDESTE		BAHIA	
	GENOTIPADOS (N = 7.096)	APRESENTANDO DRM (N = 5.904; 83,20%)	GENOTIPADOS (N = 1.429)	APRESENTANDO DRM (N = 1.140; 79,77%)
<b>Carga Viral</b>				
Mediana (cópias/mL)	21.250 (IQR: 5.509 – 81.620)	20.815 (IQR: 5.516 - 79.450)	25.969 (IQ: 5.766 - 110.000)	26.898,5 (IQ: 6.224 - 111.800)
<b>Subtipo</b>				
B	75,32% (5.345)	76,22% (4.500)	46,74% (668)	68,33% (779)
C	3,02% (215)	2,64% (156)	6,15% (88)	5,87% (67)
F1	12,11% (860)	12,08% (713)	11,40% (163)	11,22% (128)
BC	0,81% (58)	0,66% (39)	0,34% (5)	0,43% (5)
BF	8,01% (569)	7,79% (460)	13,36% (191)	13,24% (151)
Outros	0,69% (49)	0,61% (36)	0,97% (14)	0,877% (10)
<b>Idade</b>				
≤ 14 anos	11,69% (830)	9,33% (551)	11,96% (171)	9,21% (105)
15 - 24 anos	6,31% (448)	5,70% (337)	7,27% (104)	6,49% (74)
25 - 39 anos	37,13% (2.625)	37,78% (2.231)	36,17% (517)	35,78% (408)
40 - 59 anos	41,37% (2.936)	43,32% (2.558)	39,81% (569)	43,07% (491)
≥ 60 anos	3,55% (252)	3,77% (223)	4,75% (68)	5,43% (62)
Não Informado	0,07% (5)	0,06% (4)	0	0
<b>Sexo</b>	Masculino (N = 4.109; 57,90%)	Masculino (N = 3.575; 60,55%)	Masculino (N = 728; 50,94%)	Masculino (N = 626; 54,91%)
<b>Gestantes</b>	Não (N = 6.889; 97,08%)	Não (N = 5.813; 98,45%)	Não (N = 1.354; 94,75%)	Não (N = 1.140; 97,19%)
<b>Em tratamento</b>	Sim (N = 7.035; 99,14%)	Sim (N = 5.845; 99,00%)	Sim (N = 1.412; 98,81%)	Sim (N = 1.123; 98,50%)

DRM: Mutação de Resistência relacionadas aos Antirretrovirais (Do inglês, *Drug Resistance Mutations*);  
IQR: Intervalo Interquartil;

## 5.2 Frequência das Mutações de Resistência

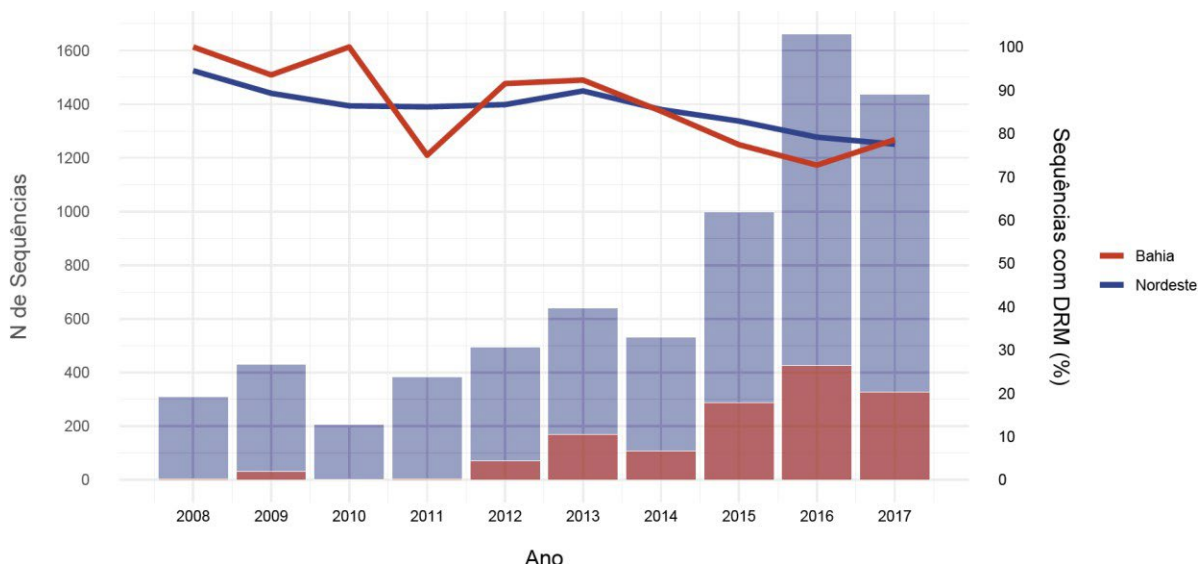
De forma geral, o conjunto de dados estudado revelou uma prevalência total de sequências apresentando alguma DRM encontrada isolada ou em combinação com outras correspondente a 83,20% (N = 5.904) no Nordeste e 79,77% (N = 1.140) na Bahia. Entretanto, essas prevalências mudaram significativamente ao longo dos

anos do período estudado aqui. Conforme o número de sequências totais genotipadas aumenta, observamos a redução sutil da frequência de sequências com alguma DRM (Figura 7).

No Nordeste, o ano de 2010 apresentou o menor número de sequências totais (N = 206) e 2016 foi o ano com mais sequências totais (N = 1.661). Inversamente, 2008 foi o ano com maior proporção de sequências com alguma DRM (86,41%) e 2017 foi o ano com menos (77,53%).

Especificamente na Bahia, entre 2008 e 2011, foram registrados apenas 4, 31, 1 e 4 indivíduos genotipados, respectivamente (Anexo 1). Esses valores parecem alcançar uma estabilidade somente a partir de 2013 devido ao aumento do tamanho amostral no conjunto de dados, sendo 2016 o ano com mais sequências totais (N = 425). A partir de 2013, percebe-se, também, uma diminuição na frequência geral de DRMs ao longo dos anos (92,35% em 2013 e 72,70% em 2016). Apesar disso, em 2017 a Bahia parece mostrar tendências de crescimento na frequência de DRMs (78,59%).

**Figura 7.** Número de sequências no banco de dados (barras) e da frequência relativa de sequências apresentando alguma DRM (linhas) por ano de amostragem. A região Nordeste é representada pela cor azul e o estado da Bahia pela cor vermelha.



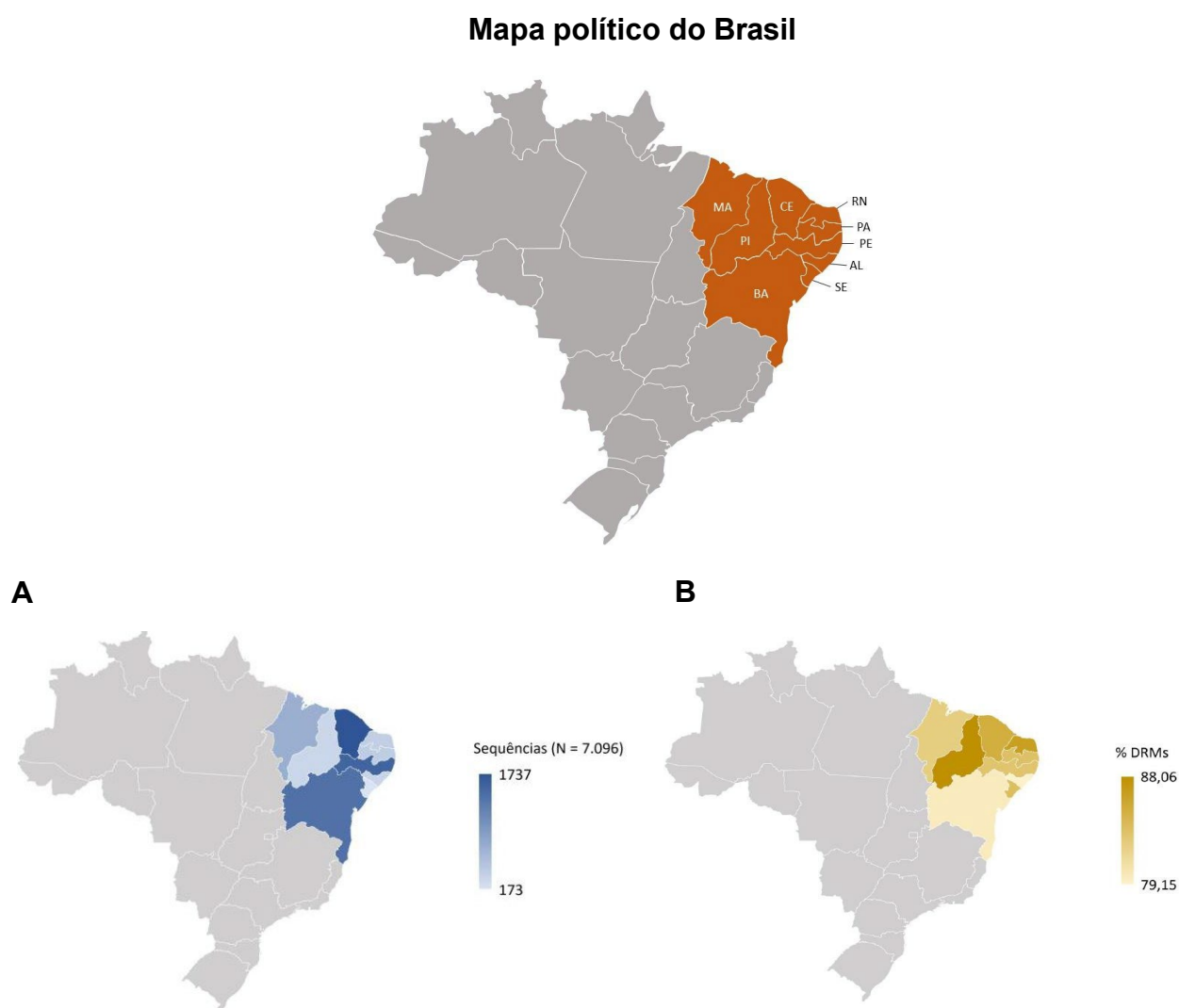
Fonte: Autora

Para verificar o cenário detalhado do estado da Bahia em relação à região Nordeste, foi realizada uma análise estatística sobre cada estado dessa região. A frequência de

sequências genotipadas indica que a Bahia foi o terceiro estado com mais sequências genotipadas no período estudado (N = 1.429; 20,14%), atrás apenas dos estados Ceará.

(CE) (N = 1.737; 24,48%) e Pernambuco (PE) (N = 1.561; 22,00%) (Figura 8A). Apesar disso, a Bahia foi o segundo estado com menor frequência de DRMs em relação aos demais (AL: 79,15%; BA: 79,78%) (Figura 8B).

**Figura 8.** Distribuição do número de sequências (A) e frequência relativa de DRMs (B) no estado do Nordeste. Mapas representativos referentes à configuração regional política do Brasil.

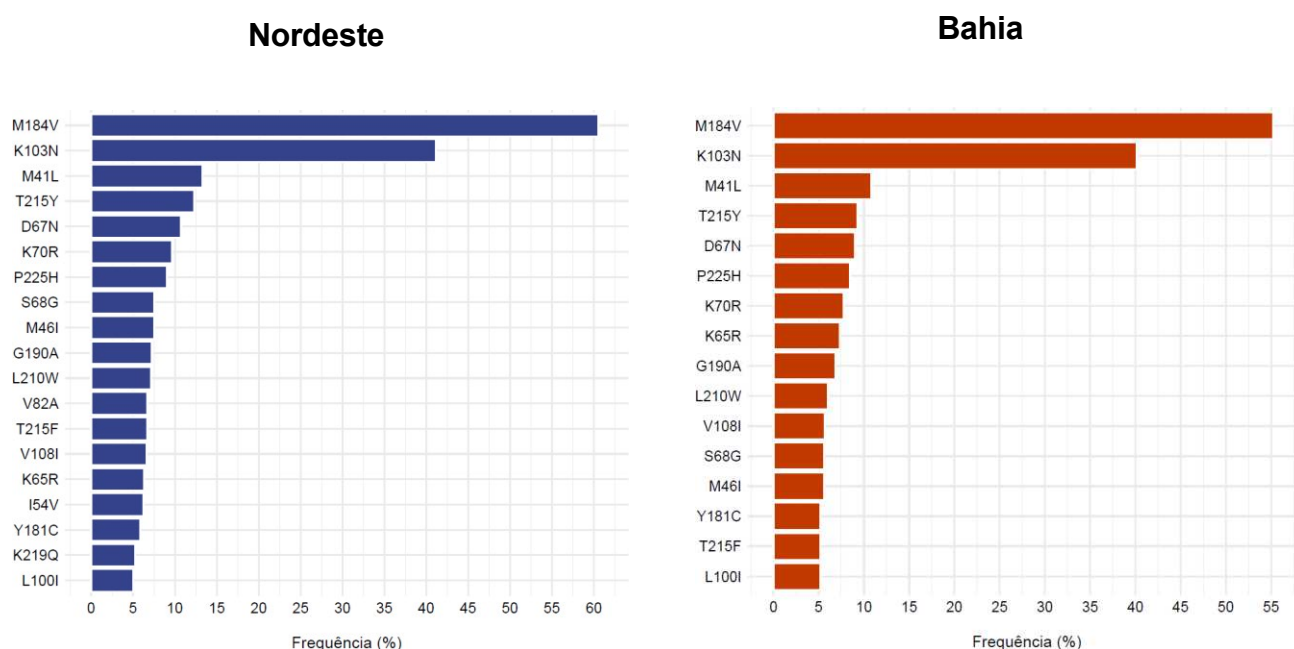


**Fonte:** Autora

Para descrever as DRMs mais frequentes, foram selecionadas apenas mutações com frequência  $\geq 5\%$  em cada localidade. Essa análise revelou uma diversidade de 19 mutações encontradas no Nordeste e 16 encontradas apenas na Bahia. De forma geral,

em todo o Nordeste NRTIs foram vistas em 68,50% (N = 4.861) das sequências, NNRTIs em 72,90% (N = 5.173) e PIs em 18,46% (N = 1.310), enquanto que na Bahia NRTIs foram vistas em 66,89% (N = 956) das sequências, NNRTIs em 67,87% (N = 970) e PIs em 14,97% (N = 214). Em resumo, ambas localidades seguiram a ordem: NNRTI, NRTI e PIs. Apesar de apresentarem frequências diferentes, todas as mutações encontradas no Nordeste também foram vistas na Bahia, exceto por V82A (6,72%), I54V (6,21%) e K219Q (5,28%) (Figura 9). As mutações mais frequentemente encontradas em ambas localidades foram M184V (60,52% no Nordeste e 55,21% na Bahia) e K103N (41,14% no Nordeste e 40,16% na Bahia), respectivamente.

**Figura 9.** Frequência relativa das DRMs mais encontradas no conjunto de dados do Nordeste e Bahia.



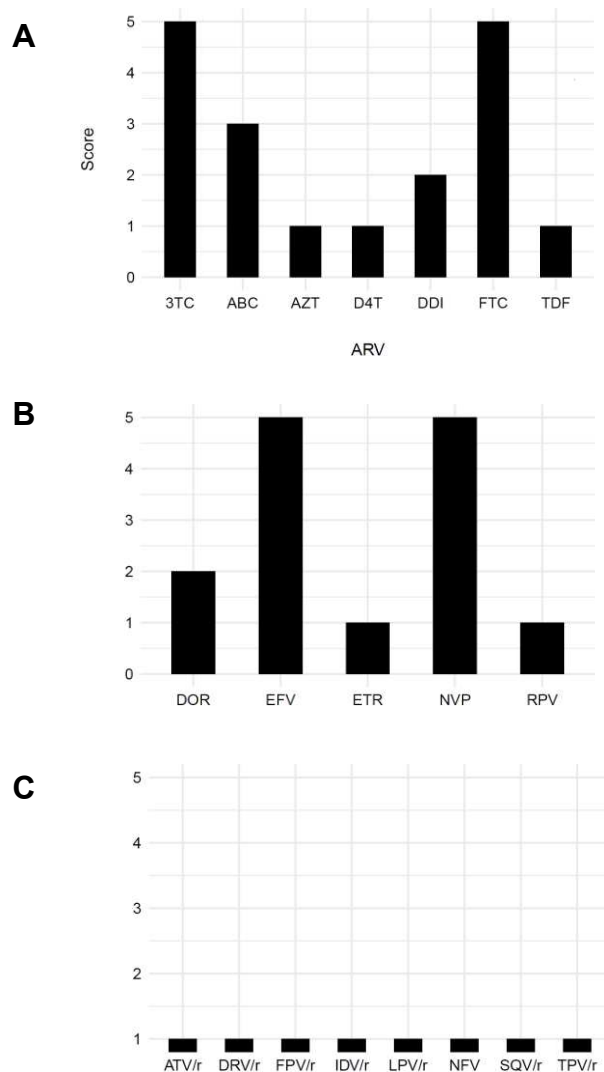
Fonte: Autora

### 5.3 Análise de resistência aos antirretrovirais

Em ambos conjuntos de dados estudados, a análise mostrou que a região Nordeste e a Bahia possuíram o mesmo padrão nos níveis de resistência aos antirretrovirais. Na escala progressiva de 1-5, a classe dos NRTIs, Lamivudina (3TC) e Entricitabina (FTC) mostraram maior nível de resistência (nível 5 – alta resistência), seguidos por Abacavir (ABC) e Didanosina (DDI) (níveis 3 e 2 – baixa e potencial resistências, respectivamente) (Figura 4A).

Também foram encontrados níveis de resistência 5 para NNRTIs Efavirenz (FTC) e Nevirapina (NVP), além de nível 2 para Dorunavir (DOR) (Figura 4B). Demais drogas, incluindo aquelas referentes à classe de PIs, não apresentaram nível de resistência considerável (1 - susceptível) (Figura 10).

**Figura 10.** Níveis de resistência (Score) à cada antirretroviral disponível no Stanford HIVdb. (A) NRTIs, (B) NNRTIs, (C) PIs.



Fonte: Autora

## 6 DISCUSSÃO

O Brasil é um país de grande extensão territorial, com padrões diversos de genótipos do HIV-1 em suas diferentes regiões geográficas. O Nordeste do país é a terceira região com mais casos notificados de HIV-1 no país (BRASIL, 2024), correspondendo à distribuição populacional do país por região. Apesar disso, o conhecimento sobre as DRMs circulantes permanece extremamente escasso nessa região, apesar da importância epidemiológica e de saúde pública da epidemia de HIV/aids. De modo geral, a falta de dados moleculares sobre o HIV-1 na região evidencia os grandes desafios para gerar dados científicos sólidos em áreas desfavorecidas como essa. Nesse cenário, o Nordeste apresenta uma diversidade genética que se estabeleceu em padrões únicos quando comparados às demais regiões (Gräf et al, 2021; Monteiro et al, 2019), onde o subtipo F e recombinação BF são altamente predominantes além do subtipo B, especialmente no estado da Bahia – capital da região Nordeste (Gräf et al, 2021; Monteiro et al, 2019; Delatorre et al, 2017; Santos et al, 2011).

Neste estudo, buscamos identificar o padrão de variabilidade na frequência de DRMs em uma comparação entre a Bahia e a região Nordeste como uma totalidade. De forma geral, nós detectamos pouca diferença nas prevalências de DRMs entre Nordeste e Bahia (83,20% e 79,77%, respectivamente) e similaridade na descrição da frequência de cada uma das mutações identificadas nessas localidades. Nesse estudo, foi avaliado o período de uma década completa entre 2008 e 2017. De forma geral, a frequência de indivíduos genotipados compoendo o conjunto de dados cresceu ao longo do tempo. Apesar disso, é importante destacar que uma estabilidade no valor amostral do conjunto de dados só foi alcançada a partir de 2013 na Bahia. Os anos anteriores podem demonstrar possível viés amostral quando analisados separadamente. A partir de 2013, também identificamos a tendência de declínio na frequência de sequências apresentando alguma DRM nas duas localidades analisadas. Apesar de não ter sido encontrado outro estudo que avalie essa temporalidade no Nordeste e na Bahia no mesmo período analisado aqui, essa redução foi observada em todas as demais regiões do Brasil (Santos-Pereira et al, 2021; Brites et al, 2016) e em outros países ao redor do mundo, como Portugal e Canadá (Pingarilho et al, 2020; Rocheleau et al, 2018).

Nós sugerimos que esse fenômeno é associado como resposta à melhora na eficácia do tratamento e ao aumento da acessibilidade à TARV no Brasil, fatores que contribuem para a adesão à terapia (BRASIL, 2024). Além disso, um conjunto de políticas públicas podem ser atribuídas a esse feito: desde 2013, o país ampliou o início da TARV para todas as pessoas diagnosticadas com o vírus independente da contagem de CD4<sup>+</sup> e expandiu a genotipagem pré-tratamento para crianças vivendo com HIV-1 com idade menor que 12 anos, casos de coinfeção por tuberculose, gestantes e novos diagnósticos cujos conhecimento sobre as DRMs circulantes permanece extremamente escasso nessa região, apesar da importância epidemiológica e de saúde pública da epidemia de HIV/aids. De modo geral, a falta de dados moleculares sobre o HIV-1 na região evidencia os grandes desafios para gerar dados científicos sólidos em áreas desfavorecidas como essa. Nesse cenário, o Nordeste apresenta uma diversidade genética que se estabeleceu em padrões únicos quando comparados às demais regiões (Gräf et al, 2021; Monteiro et al, 2019), onde o subtipo F e recombinação BF são altamente predominantes além do subtipo B, especialmente no estado da Bahia – capital da região Nordeste (Gräf et al, 2021; Monteiro et al, 2019; Delatorre et al, 2017; Santos et al, 2011). Neste estudo, buscamos identificar o padrão de variabilidade na frequência de DRMs em uma comparação entre a Bahia e a região Nordeste como uma totalidade. De forma geral, nós detectamos pouca diferença nas prevalências de DRMs entre Nordeste e Bahia (83,20% e 79,77%, respectivamente) e similaridade na descrição da frequência de cada uma das mutações identificadas nessas localidades.

Nesse estudo, foi avaliado o período de uma década completa entre 2008 e 2017. De forma geral, a frequência de indivíduos genotipados compondo o conjunto de dados cresceu ao longo do tempo. Apesar disso, é importante destacar que uma estabilidade no valor amostral do conjunto de dados só foi alcançada a partir de 2013 na Bahia. Os anos anteriores podem demonstrar possível viés amostral quando analisados separadamente. A partir de 2013, também identificamos a tendência de declínio na frequência de sequências apresentando alguma DRM nas duas localidades analisadas. Apesar de não ter sido encontrado outro estudo que avalie essa temporalidade no Nordeste e na Bahia no mesmo período analisado aqui, essa redução foi observada em todas as demais regiões do Brasil (Santos-Pereira et al, 2021; Brites et al, 2016) e em outros países ao redor do mundo, como Portugal

e Canadá (Pingarilho et al, 2020; Rocheleau et al, 2018). Nós sugerimos que esse fenômeno é associado como resposta à melhora na eficácia do tratamento e ao aumento da acessibilidade à TARV no Brasil, fatores que contribuem para a adesão à terapia (BRASIL, 2024). Além disso, um conjunto de políticas públicas podem ser atribuídas a esse feito: desde 2013, o país ampliou o início da TARV para todas as pessoas diagnosticadas com o vírus independente da contagem de CD4<sup>+</sup> e expandiu a genotipagem pré-tratamento para crianças vivendo com HIV-1 com idade menor que 12 anos, casos de coinfeção por tuberculose, gestantes e novos diagnósticos cujos parceiros sexuais já estejam em TARV (BRASIL, 2013). Somado a isso, a genotipagem passou a ser recomendada quando a PVHA apresentava carga viral >1.000 cópias, reduzindo a contagem dos anos anteriores (> 2.000 cópias virais), o que pode ter influenciado na tendência geral de diminuição da frequência de DRMs e aumento no número de indivíduos genotipados ao longo dos anos.

Apesar de ser o estado mais populoso da região (IBGE, 2023), a Bahia apresentou um número inferior de sequências genotipadas em comparação com o Ceará e Pernambuco, ocupando a terceira posição em termos de genotipagens. Alguns estudos também apresentam distribuições parecidas, onde esses dois estados possuem destaque nos dados disponíveis de sequências nucleotídicas (Lima et al, 2016; Arruda et al, 2011; Inocêncio et al, 2009). Aliado a isso, sabe-se que a epidemia de aids estabeleceu a interiorização, espalhando-se para locais de tamanhos médios e pequenos geograficamente ao longo do tempo (Brito et al, 2001), mas permanece majoritariamente concentrada em centros urbanos e capitais no Brasil (Grangeiro et al, 2010).

Por outro lado, o Sistema de Agravos de Notificações do Brasil registrou, entre 2008 e 2017, as maiores taxas de notificação de casos de aids desde 1993, com a seguinte ordem de notificações: Pernambuco (N = 13.126), Bahia (N = 12.176), Ceará (N = 9.551) (Anexo A), contrariando as tendências de número de genotipagens realizadas no mesmo período nesse estudo.

Também destacamos que, mesmo com um volume considerável de amostras analisadas, o estado da Bahia apresentou uma das menores frequências relativas de DRMs, sendo o segundo estado com os níveis mais baixos. Esse fator pode estar

relacionado ao acesso facilitado à instrução ou às estruturas de saúde no estado da Bahia. No entanto, também pode indicar uma menor aderência à terapia antirretroviral no estado, em comparação aos demais, como sugerido por Moura et al., em 2015, para o Maranhão – outro estado nordestino. Um consenso sobre a prevalência de DRMs na Bahia em relação a outros estados da região não é esclarecido para comparação, por falta de descrição desses dados na literatura. Apesar disso, é importante notar que, por esse estudo tratar-se de dados referentes à PVHA direcionadas à genotipagem, é comum que uma alta frequência de DRMs sejam identificadas.

Detectamos uma frequência predominante das mutações de transcriptase reversa M184V e K103N para o Nordeste e Bahia, concordando com descrições vistas previamente na literatura dos respectivos locais no período respectivo a esse estudo (Brites et al, 2016; Medeiros et al, 2007; Filho&Brites, 2017) e do Brasil, considerando as demais regiões (Santos-Pereira et al, 2021; Inocencio et al, 2009). M184V é uma mutação selecionada pelos fármacos Lamivudina (3TC) e Emtricitabina (FTC), que compõe a primeira linha terapêutica de TARV desde 2008 até atualmente. Essa mutação é associada à redução da replicação viral e principalmente encontrada em indivíduos com falha virológica. K103N é uma mutação selecionada em regimes de tratamento contendo Nevirapina (NVP) e Efavirenz (EFV) e causa resistência a esses medicamentos. O EFV compõe a primeira linha terapêutica recomendada pelos PCDTs entre 2008 e 2018 (PCDT, 2018). Portanto, a identificação de mutações comuns como essas já era esperada no conjunto de dados.

Além dessas, os mesmos estudos citados mostram que outras mutações relacionadas à NRTIs como M41L, D67N e T215Y também apresentam destaque similar ao identificado nesse estudo. Essas DRMs causam primariamente resistência ao AZT, porém, quando associadas, podem também causar resistência à TDF, que compõe a primeira linha terapêutica no Brasil (BRASIL 2008; 2013; 2024). Ambas DRMs já foram encontradas difundidas pelas regiões do Brasil, especialmente no Nordeste e na região Sul (Brites et al, 2016; Leal et al, 2020). Esse cenário pode estar relacionado à ampla circulação do subtipo B no país. Em 2011, Monteiro- Cunha conduziu um estudo que caracterizou as DRMs relacionadas à recombinação BF no estado da Bahia que identificou frequência considerável apenas para M41L, K103N e

M184V e não para as demais identificadas aqui. Estudos mais aprofundados podem ser relevantes para melhor compreender o impacto dessas mutações no subtipo F.

Além disso, DRMs como L210W e L90M já foram reportadas na literatura com alta frequência nos anos anteriores ao período analisado (Medeiros et al, 2007) e no período analisado (Brites et al, 2016), enquanto foram encontradas com frequência baixa ou não frequente (< 5%) nesse estudo. De forma geral, a frequência de DRMs seguiu a ordem de RTIs e PIs; que também é um dado concordante com a literatura mencionada. Todas as mutações encontradas no Nordeste também foram as mais frequentes no estado da Bahia, com exceção de V82A, I54V e K219Q, não encontradas frequentes no estado.

Nesse cenário, a falta de informação sobre o esquema viral e aderência de cada PVHA do conjunto de dados é um fator que limita esse estudo na descrição de possíveis causas e histórico da resistência antirretroviral. Apesar disso, a análise de níveis de resistência baseada na combinação de mutações individual de cada sequência mostra maiores médias de resistência para os fármacos 3TC e FTC (NRTIs) e EFV e NVP (NNRTIs), sugerindo menor barreira genética desses medicamentos ou maior utilização desses em esquemas de TARV. Um estudo conduzido por Brites et al. (2016), que avaliou uma coorte no mesmo período analisado neste trabalho, identificou maiores taxas de resistência aos fármacos 3TC e ABC (NRTIs), além de EFV e NVP (NNRTIs). Os achados deste estudo vão ao encontro desses resultados, reforçando a tendência observada na pesquisa, com exceção de Abacavir (ABC). Além disso, os níveis altos de resistência encontrados para esses antirretrovirais corroboram com as mutações de resistência mais frequentes identificadas, refletindo coerência com os esquemas de tratamento vigentes no período analisado.

Ademais, as principais DRMs reportadas pela Organização Mundial da Saúde no sumário atualizado do *HIV Drug Resistance Database* coincidem com as encontradas com maior frequência neste estudo (Como M184V, K103N e M41L, por exemplo), indicando possível caráter ainda atual desse cenário apesar da mudança de protocolo, atualizações de políticas públicas e otimizações de tratamento. A versão mais recente desse relatório é de 28 de março de 2024 (Disponível em <https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf> ou na página inicial do site [hivdb.sanford.edu](http://hivdb.sanford.edu)).

Por fim, fatores interessantes foram encontrados nas análises descritivas: foi vista maior frequência de sequências e mutações no subtipo B seguido de F1 no Nordeste, mas na Bahia encontra-se maior frequência de sequências e DRMs para a recombinação BF, correspondendo à epidemiologia molecular da recombinação no estado (Monteiro-Cunha et al, 2011). Outros fatores como gênero, idade e mediana de carga viral do estado da Bahia em comparação ao Nordeste merecem análises estatísticas mais sofisticadas para entendimento da relevância para o estudo realizado aqui.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises nesse estudo foram conduzidas ao longo de 7.096 sequências nucleotídicas de PVHA, um valor amostral consideravelmente maior que os demais descritos em estudos similares na literatura que reforça uma característica robusta dos dados analisados. Apesar disso, limitações foram encontradas relacionadas à dados faltantes e pouca descrição dos metadados provenientes da ficha de genotipagem da RENAGENO. Informações como forma de transmissão, contagem de CD4+, ano de diagnóstico e esquema terapêutico das PVHA não são descritas e tornam inviáveis análises mais aprofundadas sobre o cenário das DRMs no Brasil, assim como para a comparação entre Nordeste e Bahia proposta nesse estudo.

Apesar dos fatores limitantes, o conjunto de dados analisado estabelece uma rica caracterização sobre a dinâmica de DRMs em um país tão diverso do ponto de vista molecular do vírus. Especialmente, esse estudo visualizou uma tendência de similaridade ou pouca divergência entre o comportamento das DRMs no Nordeste e no estado da Bahia, sugerindo que a Bahia uma localidade satisfatoriamente representativa dessa região.

Do mesmo modo, as mutações mais frequentemente identificadas, como M184V e K103N ainda representam um risco potencial à efetividade dos esquemas terapêuticos em vigor, incluindo a PrEP e PEP, e por isso o monitoramento deve ser contínuo e indispensável. Essa é uma estratégia fundamental para o controle epidemiológico e compreensão do cenário de estabelecimento das DRMs no Nordeste e Bahia, refletindo na manutenção do sucesso terapêutico em PVHA nesses locais.

## REFERÊNCIAS

AGOSTINI, R. et al. A resposta brasileira à epidemia de HIV/AIDS em tempos de crise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 4599-4604, 25 nov. 2019.

AMARAL, A. G. et al. An overview of the molecular and epidemiological features of HIV-1 infection in two major cities of Bahia state, Brazil. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 6, p. 411-418, jun. 2017.

ARRUDA, E. et al. Short communication: intermediate prevalence of HIV type 1 primary antiretroviral resistance in Ceará State, Northeast Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, v. 27, n. 2, p. 153-156, fev. 2011.

ARRUDA, M. B. et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naive individuals. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 3, p. e25032, 2018.

BRASIL. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para O Manejo Da Infecção Pelo HIV (PCDT)**; Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: Brasília, Brasil, 2008.

BRASIL. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para O Manejo Da Infecção Pelo HIV (PCDT)**; Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: Brasília, Brasil, 2013.

BRASIL. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para O Manejo Da Infecção Pelo HIV (PCDT)**; Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: Brasília, Brasil, 2018.

BRASIL. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para O Manejo Da Infecção Pelo HIV (PCDT)**; Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: Brasília, Brasil, 2024.

BRITES, C. et al. Extensive variation in drug-resistance mutational profile of Brazilian patients failing antiretroviral therapy in five large Brazilian cities. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, p. 323-329, ago. 2016.

CAVALCANTI, A. M. S. et al. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 785-792, nov. 2007.

CIHLAR, T.; RAY, A. S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. **Antiviral Research**, Twenty-five Years of Antiretroviral Drug Development: Progress and Prospects. v. 85, n. 1, p. 39-58, 1 jan. 2010.

COELHO, A. V. C. et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 12, p. 1286-1293, dez. 2013.

DA COSTA, C. P. et al. HIV-1 subtype frequency in Northeast Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 12, p. 3219-3229, dez. 2020.

DE MEDEIROS, L. B. et al. Primary resistance of human immunodeficiency virus type 1 in a reference center in Recife, Pernambuco, Brazil. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 8, p. 845-849, dez. 2006.

DE MORAES SOARES, C. M. P. et al. Prevalence of transmitted HIV-1 antiretroviral resistance among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil: a surveillance study using dried blood spots. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, n. 1, p. 19042, 2014

DELATORRE, E.; COUTO-FERNANDEZ, J. C.; BELLO, G. HIV-1 Genetic Diversity in Northeastern Brazil: High Prevalence of Non-B Subtypes. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 33, n. 7, p. 639-647, jul. 2017.

DREYER, G. B. et al. Inhibition of human immunodeficiency virus 1 protease in vitro: rational design of substrate analogue inhibitors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 86, n. 24, p. 9752-9756, dez. 1989.

DUMITRESCU, O. et al. Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates from Children in Romania: Identification of a New Envelope Subtype. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 169, n. 2, p. 281-288, 1994.

ESPESETH, A. S. et al. HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 21, p. 11244-11249, 10 out. 2000.

FARIA, N. R. et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. **Science (New York, N.Y.)**, v. 346, n. 6205, p. 56-61, 3 out. 2014.

FILHO, A. W. DE O.; BRITES, C. Geolocalization of HIV-1 subtypes and resistance mutations of patients failing antiretroviral therapy in Salvador - Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 234-239, 2017.

FISCHL, M. A. et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 185-191, 23 jul. 1987.

FRANKEL, A. D.; YOUNG, J. A. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. **Annual Review of Biochemistry**, v. 67, p. 1-25, 1998.

FUMAKIA, M. et al. Protein/peptide-based entry/fusion inhibitors as anti-HIV therapies: challenges and future direction. **Reviews in Medical Virology**, v. 26, n. 1, p. 4-20, jan. 2016.

FURMAN, P. A. et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83, n. 21, p. 8333-8337, nov. 1986.

GALVÃO-CASTRO, B. et al. Isolation and antigenic characterization of human immunodeficiency virus (HIV) in Brazil. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82 n. 4, p. 453-456, 1987.

GRÄF, T. et al. HIV-1 molecular diversity in Brazil unveiled by 10 years of sampling by the national genotyping network. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 15842, 4 ago. 2021

HEMELAAR, J. et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 143-155, fev. 2019.

HEMELAAR, J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic. **The Journal of Infection**, v. 66, n. 5, p. 391-400, maio 2013.

HOFFMANN CJ, Gallant JE. HIV and Aids. **ACP Medicine**. 2007;1-33.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Current ICTV Taxonomy Release. 2025. Disponível em: <https://ictv.global/taxonomy>. Acesso em: 9 jan. 2025.

KATUSIIME, C.; OCAMA, P.; KAMBUGU, A. Basis of selection of first and second line highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS on genetic barrier to resistance: a literature review. **African Health Sciences**, v. 14, n. 3, p. 679-681, set. 2014.

KAWASHIMA, Y. et al. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. **Nature**, v. 458, n. 7238, p. 641-645, abr. 2009.

KORBER, B. et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. **Science (New York, N.Y.)**, v. 288, n. 5472, p. 1789-1796, 9 jun. 2000.

LEAL, É. et al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. **PloS One**, v. 15, n. 3, p. e0230878, 2020.

LI, H. Seqtk: a fast and lightweight tool for processing FASTA or FASTQ sequences, 2013.

LIMA, K. et al. Epidemiological, Clinical and Antiretroviral Susceptibility Characterization of Human Immunodeficiency Virus Subtypes B and Non-B in Pernambuco, Northeast Brazil. **PloS One**, v. 11, n. 5, p. e0155854, 2016.

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258-71, 2014.

MARTINEZ-CAJAS, J. L. et al. Differences in resistance mutations among HIV-1 non-subtype B infections: a systematic review of evidence (1996-2008). **Journal of the International AIDS Society**, v. 12, n. 1, p. 11-11, 2009.

MARZINKE, M. A. et al. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a secondary analysis of the HPTN 083 trial. **Lancet HIV**, p. e703-e712, 2023.

MCMICHAEL, A. J. et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nature Reviews. Immunology**, v. 10, n. 1, p. 11-23, jan. 2010.

MEDEIROS, M. S. et al. Genotype testing and antiretroviral resistance profiles from HIV-1 patients experiencing therapeutic failure in northeast Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 11, n. 4, p. 390-394, ago. 2007.

MELIKIAN, G. L. et al. Standardized comparison of the relative impacts of HIV-1 reverse transcriptase (RT) mutations on nucleoside RT inhibitor susceptibility. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2305-2313, maio 2012.

MELLORS, J. W. et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. **Annals of Internal Medicine**, v. 122, n. 8, p. 573-579, 15 abr. 1995.

KORBER, B. et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. **Science (New York, N.Y.)**, v. 288, n. 5472, p. 1789-1796, 9 jun. 2000.

LEAL, É. et al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. **PloS One**, v. 15, n. 3, p. e0230878, 2020.

LI, H. Seqtk: a fast and lightweight tool for processing FASTA or FASTQ sequences, 2013.

LIMA, K. et al. Epidemiological, Clinical and Antiretroviral Susceptibility Characterization of Human Immunodeficiency Virus Subtypes B and Non-B in Pernambuco, Northeast Brazil. **PloS One**, v. 11, n. 5, p. e0155854, 2016.

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258-71, 2014.

MARTINEZ-CAJAS, J. L. et al. Differences in resistance mutations among HIV-1 non-subtype B infections: a systematic review of evidence (1996-2008). **Journal of the International AIDS Society**, v. 12, n. 1, p. 11-11, 2009.

MARZINKE, M. A. et al. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a secondary analysis of the HPTN 083 trial. **Lancet HIV**, p. e703-e712, 2023.

MCMICHAEL, A. J. et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nature Reviews. Immunology**, v. 10, n. 1, p. 11-23, jan. 2010.

MEDEIROS, M. S. et al. Genotype testing and antiretroviral resistance profiles from HIV-1 patients experiencing therapeutic failure in northeast Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 11, n. 4, p. 390-394, ago. 2007.

MELIKIAN, G. L. et al. Standardized comparison of the relative impacts of HIV-1 reverse transcriptase (RT) mutations on nucleoside RT inhibitor susceptibility. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2305-2313, maio 2012.

MELLORS, J. W. et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. **Annals of Internal Medicine**, v. 122, n. 8, p. 573-579, 15 abr. 1995.  
MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Resposta Brasileira às IST, HIV/Aids e Hepatites Virais Principais Resultados e Avanços 2013 - 2016. Brasília, Brasil, 2016.

MONTEIRO, J. P. et al. Genetic variability of human immunodeficiency virus-1 in Bahia state, Northeast, Brazil: High diversity of HIV genotypes. **Journal of Medical Virology**, v. 81, n. 3, p. 391-399, mar. 2009.

MONTEIRO-CUNHA, J. P. et al. Lack of high-level resistance mutations in HIV type 1 BF recombinant strains circulating in northeast Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, v. 27, n. 6, p. 623-631, jun. 2011.

MOURA, M. E. S. et al. Low rate of transmitted drug resistance may indicate low access to antiretroviral treatment in Maranhão State, northeast Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, v. 31, n. 2, p. 250-254, fev. 2015.

National Institutes of Health (NIH). HIV info. FDA-Approved HIV Medicines. **2022**. Acesso em: 09 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>

PEDROSO, C. et al. High prevalence of primary antiretroviral resistance among HIV-1-infected adults and children in Bahia, a northeast state of Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 45, n. 2, p. 251-253, 1 jun. 2007.

PERELSON, A. S. et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science (New York, N.Y.)**, v. 271, n. 5255, p. 1582-1586, 15 mar. 1996.

PETER, F. HIV nef: the mother of all evil? **Immunity**, v. 9, n. 4, p. 433-437, out. 1998.

PINGARILHO, M.; Pimentel, V.; Diogo, I.; Fernandes, S.; Miranda, M.; Pineda-Pena, A.; Libin, P.; Theys, K.; Martins, M.R.O.; Vandamme, A.M.; et al. Increasing Prevalence of HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Portugal: Implications for First Line Treatment Recommendations. **Viruses** 2020, 12, 1238.

PLANTIER, J.-C. et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 871-872, ago. 2009.

PRESTON, B. D.; POIESZ, B. J.; LOEB, L. A. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. **Science (New York, N.Y.)**, v. 242, n. 4882, p. 1168-1171, 25 nov. 1988.

RICHMAN, D. D. et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 192-197, 23 jul. 1987.

ROBERTSON, D. L. et al. HIV-1 nomenclature proposal. **Science (New York, N.Y.)**, v. 288, n. 5463, p. 55-56, 7 abr. 2000.

ROCHELEAU, G.; Brumme, C.J.; Shoveller, J.; Lima, V.D.; Harrigan, P.R. Longitudinal trends of HIV drug resistance in a large Canadian cohort, 1996-2016. **Clin. Microbiol. Infect.** 2018, 24, 185-191.

ROSSETTI, B. et al. Effectiveness of integrase strand transfer inhibitor-based regimens in HIV-infected treatment-naive individuals: results from a European multi-cohort study. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 9, p. 2394-2399, 12 ago. 2021.

SANTOS, E. DE S. et al. [Genetic diversity of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) in infected women from a northeast city of Brazil]. **Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia**, v. 31, n. 12, p. 609-614, dez. 2009.

SANTOS, L. A. et al. Detection of distinct human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant forms in northeast Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 83, n. 12, p. 2066-2072, dez. 2011.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**., v. 1, n. 1, p. a006841, set. 2011.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 365, n. 1552, p. 2487-2494, 27 ago. 2010.

SHEN W, Le S, Li Y, Hu F. SeqKit: A Cross-Platform and Ultrafast Toolkit for FASTA/Q File Manipulation. **PLoS ONE**. 2016; 11(10): e0163962.

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 34, n. 4, p. 233-244, dez. 2005.

SILVA, J. A. G. et al. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos De Saude Publica**, v. 31, n. 6, p. 1188-1198, jun. 2015.

SHEN W, Le S, Li Y, Hu F. SeqKit: A Cross-Platform and Ultrafast Toolkit for FASTA/Q File Manipulation. **PLoS ONE**. 2016; 11(10): e0163962.

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 34, n. 4, p. 233-244, dez. 2005.

SILVA, J. A. G. et al. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos De Saude Publica**, v. 31, n. 6, p. 1188-1198, jun. 2015.

SJOBORG DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gtsummary package. *The R Journal* 2021;13:570-80.

SONG, H. et al. Tracking HIV-1 recombination to resolve its contribution to HIV-1 evolution in natural infection. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1928, 15 maio 2018.

TANG, M. W.; LIU, T. F.; SHAFER, R. W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. **Intervirolgy**, v. 55, n. 2, p. 98-101, 2012.

TANG, M. W.; SHAFER, R. W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. **Drugs**, v. 72, n. 9, p. e1-25, 18 jun. 2012.

TEBIT, D. M.; ARTS, E. J. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 45-56, jan. 2011.

TRICKEY, A. et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 6, p. 959-966, 15 set. 2017.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **UNAIDS Data 2020**; UNAIDS: Geneva, Switzerland, 2023.

VUILLEUMIER, S.; BONHOEFFER, S. Contribution of recombination to the evolutionary history of HIV. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 10, n. 2, p. 84-89, mar. 2015.

WHITCOMB, J. M. et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. **AIDS (London, England)**, v. 16, n. 15, p. F41-47, 18 out. 2002.

WICKHAM H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, Golemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H (2019). "Welcome to the tidyverse." **Journal of Open Source Software**, 4(43), 1686.

WICKHAM H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D (2023). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation*. **R package version 1.1.4**, <https://github.com/tidyverse/dplyr>, <https://dplyr.tidyverse.org>.

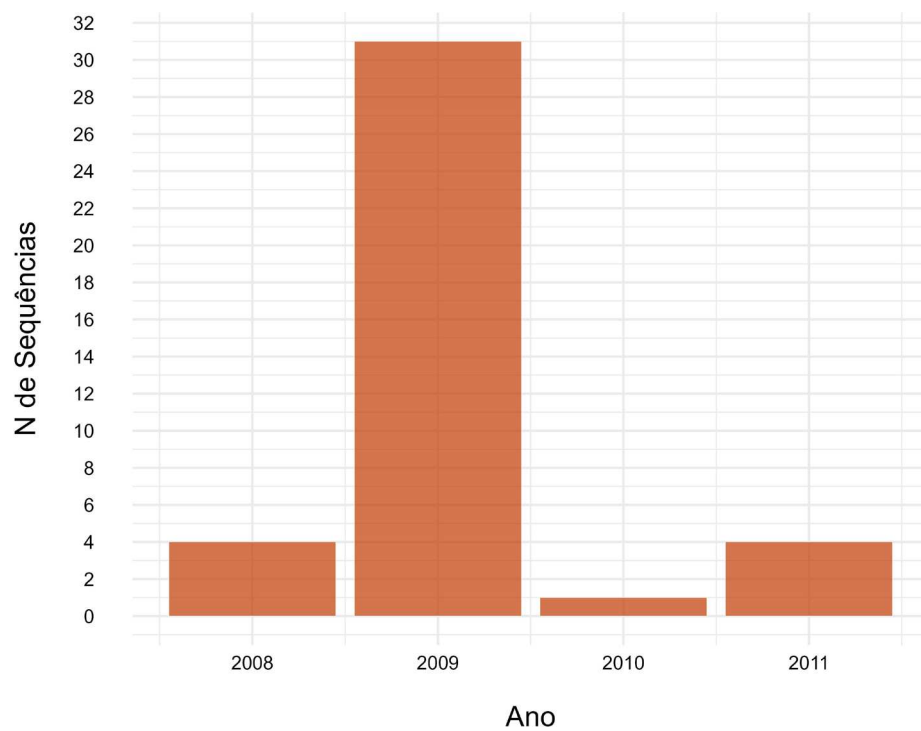
WICKHAM H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. **Springer-Verlag New York**. 2016; ISBN 978-3-319-24277-4, <https://ggplot2.tidyverse.org>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Surveillance of HIV Drug Resistance in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (Pre-Treatment HIV Drug Resistance). Geneva: **WHO**, **2014**. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitisand-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drugresistance-surveillance/pretreatment-hiv-drug-resistance-adult>. Acesso em: 10 jan. 2024.

YAMAGUCHI, J. et al. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**.

**APÉNDICE A**

**Apêndice A.** Número de seqüências no banco de dados por ano de amostragem no estado da Bahia. Figura suplementar ampliada adicional à Figura 7.



Fonte: Autora

**ANEXO A**

**Anexo B.** Casos de aids notificados na região nordeste do Brasil, incluindo o período 2008-2017. Dados retirados do Sistema de Agravos de Notificação (SINAN, DATASUS), disponível para consulta em: [datasus.saude.gov.br](http://datasus.saude.gov.br).

**Casos de aids identificados no Brasil**

Frequência por Ano Notificação segundo Região/UF Res.

Região Res.: Região Nordeste

Região Not.: Região Nordeste

Período: 2008-2017

Região/UF Res.	1997	2001	2003	2004	2005	2006	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>TOTAL</b>	1	1	1	2	1	2	2.933	4.014	5.076	5.558	6.079	6.741	6.570	6.141	5.987	6.528	1.679	688	496	508	397	163	59.566
<b>Região Nordeste</b>	1	1	1	2	1	2	2.933	4.014	5.076	5.558	6.079	6.741	6.570	6.141	5.987	6.528	1.679	688	496	508	397	163	59.566
.. Maranhão	0	0	0	0	0	1	306	598	465	752	869	829	872	1.032	996	919	221	66	114	32	83	44	8.199
.. Piauí	0	0	0	0	0	0	95	236	296	246	382	405	451	289	255	298	48	8	3	3	5	2	3.022
.. Ceará	0	0	0	0	0	0	446	609	842	758	986	1.047	1.213	952	1.089	1.151	186	92	58	61	41	20	9.551
.. Rio Grande do Norte	0	0	0	0	0	0	142	250	243	274	267	336	461	315	297	463	125	74	94	64	39	16	3.460
.. Paraíba	0	1	0	0	0	1	189	264	287	335	361	316	352	486	188	545	95	94	18	21	28	4	3.585
.. Pernambuco	1	0	1	2	1	0	745	796	1.249	1.401	1.382	1.554	1.439	1.206	1.099	1.111	569	195	101	162	79	33	13.126
.. Alagoas	0	0	0	0	0	0	232	258	319	354	381	420	313	245	479	520	92	37	14	20	25	8	3.717
.. Sergipe	0	0	0	0	0	0	199	174	265	241	231	283	252	357	280	361	34	18	8	11	10	6	2.730
.. Bahia	0	0	0	0	0	0	579	829	1.110	1.197	1.220	1.551	1.217	1.259	1.304	1.160	309	104	86	134	87	30	12.176

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/DATASUS), 2008-2017. Acesso em: 9 jan. 2024.