

Ema Cândida Branco
Fernandes^{I,II}

Rosane Aparecida Monteiro^{III}

Luciana Cisoto Ribeiro^{III}

Daniela Saes Sartorelli^{III}

Prevalência de déficits nutricionais em crianças menores de cinco anos em Angola

Prevalence of nutritional deficits among children under five years of age in Angola

RESUMO

OBJETIVO: Estimar a prevalência de déficits nutricionais entre crianças angolanas.

MÉTODOS: Estudo transversal de base populacional. Para classificação do estado nutricional, foram empregados os critérios da Organização Mundial da Saúde (2006).

RESULTADOS: Observou-se elevada prevalência de déficits de estatura-para-idade, peso-para-estatura e peso-para-idade (22%, 13% e 7%, respectivamente) entre as crianças.

CONCLUSÕES: Déficits nutricionais de crianças representam sério problema de saúde pública em Bom Jesus, Angola.

DESCRIPTORIOS: Lactente. Criança. Deficiências Nutricionais, epidemiologia. Transtornos da Nutrição Infantil, epidemiologia. Inquéritos Nutricionais.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To estimate the prevalence of nutritional deficiencies in Angolan children.

METHODS: A cross-sectional population based study. World Health Organization (2006) criteria were used to classify nutritional state.

RESULTS: A high prevalence of low height for age, weight for height and weight for age was observed (22%, 13% and 7%, respectively) among the children.

CONCLUSIONS: Nutritional deficiencies in children represents a serious public health problem in Bom Jesus, Angola.

DESCRIPTORS: Infant. Child. Deficiency Diseases, epidemiology. Child Nutrition Disorders, epidemiology. Nutrition Surveys.

^I Programa de Pós-Graduação em Saúde na Comunidade. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil

^{II} Departamento de Saúde Pública. Faculdade de Medicina. Universidade Agostinho Neto. Província de Luanda, Luanda, Angola

^{III} Departamento de Medicina Social. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Daniela Saes Sartorelli

Departamento de Medicina Social

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Av. Bandeirantes, 3900

14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil

E-mail: daniss@fmrp.usp.br

Recebido: 28/9/2012

Aprovado: 15/1/2013

INTRODUÇÃO

A prevalência dos déficits nutricionais em crianças menores de cinco anos diminuiu globalmente, embora com distinta magnitude entre os países, devido à exposição a condições socioambientais desfavoráveis em regiões menos desenvolvidas.¹

Estima-se que 115 milhões de crianças menores de cinco anos tinham déficit de peso para a idade (P/I) no mundo em 2010. Maiores prevalências foram encontradas na região centro-sul da Ásia (30%) e regiões Oriental, Ocidental e Central da África com 22%, 22% e 21%, respectivamente.¹ No mesmo ano, cerca de 178 milhões de crianças menores de cinco anos tinham déficit de estatura para a idade (E/I). Esse déficit pode comprometer o desenvolvimento e habilidade cognitiva quando afeta a criança antes dos dois anos, levando à menor produtividade e capital humano na idade adulta.¹

Crianças com déficits nutricionais são mais propensas a infecções graves e mortes por diarreia, sarampo, pneumonia e malária. As que sobrevivem podem ter o sistema imunológico debilitado e desenvolver um ciclo vicioso de infecções recorrentes e desnutrição.¹ Além disso, podem apresentar rendimento escolar deficiente e estão expostas ao maior risco de desenvolverem doenças crônicas na vida adulta.¹

Angola é um país em desenvolvimento situado na África ao sul do Sahara. A esperança de vida ao nascer é de 52 anos e 34,4% da população com 15 anos ou mais é analfabeta. As condições socioambientais são precárias: 78,5% da população urbana residia em habitações construídas com material não apropriado, sem acesso à eletricidade (59,8%), água de qualidade (58%) e ao saneamento apropriado (40,4%).^a A prevalência do déficit de E/I foi de 29,2% em 2007, 12,2% de intensidade grave. Maior prevalência foi observada no oeste (34,3%), sul (33,7%) e centro sul (31,3%). A prevalência do déficit de peso para estatura (P/E) foi de 8,2% e o de P/I, de 15,6%.^b

Bom Jesus é uma das comunas do município de Icolo e Bengo, província de Luanda, com características rurais, próxima à capital do país, de onde não se tem conhecimento da existência de estudos sobre a prevalência de déficits nutricionais em crianças menores de cinco anos.

O presente estudo teve por objetivo estimar a prevalência de déficits nutricionais entre crianças angolanas.

MÉTODOS

Estudo transversal de base populacional com 744 crianças menores de cinco anos na comuna de Bom Jesus, província de Luanda, em 2010.

A amostra foi selecionada por meio da técnica de amostragem sistemática, considerando o domicílio como unidade amostral. Foi feito o sorteio do primeiro e seleção dos demais a cada três domicílios, respeitando o sentido anti-horário e a direção leste de localização. Crianças residentes nos domicílios sorteados foram consideradas unidades de análise, excluindo-se as ausentes, as que tinham doença prolongada e aquelas que apresentaram dados discrepantes.

A coleta de dados ocorreu de maio a agosto de 2010, efetuada por alunos do último ano do curso de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, sob a supervisão do pesquisador.

Os entrevistadores foram previamente treinados e os que obtiveram maior precisão na aferição^c de medidas antropométricas foram escalados para o trabalho de campo. Para o peso, utilizaram-se balanças portáteis tipo Salter, modelo CMS, com capacidade de 25 kg e precisão de 100 g calibradas diariamente com peso-padrão. O comprimento foi aferido com a criança deitada em menores de 24 meses e em posição supina naquelas com 24 meses ou mais,^c utilizando antropômetros portáteis, modelo AHRTAG, com precisão de 1 mm. Os dados foram coletados em duplicata, adotando-se a média como valor final sempre que a diferença entre as medições fosse < 100 g para o peso e 0,7 cm para a estatura.²

As entrevistas foram realizadas preferencialmente com a mãe ou responsável pela criança. Foi aplicado questionário estruturado, previamente codificado, com informações relacionadas à criança: idade, sexo, data de nascimento, peso ao nascer, ordem de nascimento e morbidade nos últimos 15 dias.

O cálculo do estado nutricional das crianças, segundo os índices antropométricos E/I, P/E e P/I e expressos em escores Z (EZ), foi realizado com o programa WHO Anthro versão 3.1.0, que utiliza como padrão de referência as curvas de crescimento segundo a Organização Mundial da Saúde² para crianças menores de cinco anos, considerando o ponto de corte de -2 EZ. Foram excluídas 34 crianças: 2,2% por estarem ausentes da comuna durante o período da coleta de dados, 0,9% por doença prolongada e 1,3% por apresentarem valores extremos de EZ, isto é, índice P/I < - 6 ou > 5; índice E/I < - 6 ou > 6; e índice P/E < - 5 ou > 5.

Utilizou-se o programa EpiInfo, versão 3.5.1, para comparação dos déficits segundo características das crianças. Empregou-se o teste de Qui-quadrado de

^a Instituto Nacional de Estatística. Inquérito integrado sobre o bem estar da população 2008-09. Luanda; 2010.

^b Ministério da Saúde. Relatório do inquérito sobre a nutrição em Angola. Luanda; 2007.

^c World Health Organization. Training course on child growth assessment. Geneva; 2008 [citado 2009 set 20]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/training/en/>

Tabella. Prevalência dos déficits nutricionais segundo características das crianças menores de cinco anos. Bom Jesus, Angola, 2010.

Variáveis/características	n	Déficit de E/I (≤ 2 EZ)	Déficit de P/E (≤ 2 EZ)	Déficit de P/I (≤ 2 EZ)
Total	744	22,0	6,6	13,3
Sexo				
Masculino	339	25,1	6,5	15,6
Feminino	405	19,5	6,7	11,4
p ^a		0,068	0,923	0,087
Faixa etária (meses)				
0 a 5	90	5,6	11,1	4,4
6 a 11	81	16,0	7,4	11,1
12 a 23	178	25,3	10,1	20,8
24 a 35	138	30,4	2,9	12,3
36 a 47	139	26,6	2,2	12,2
48 a 59	118	18,6	6,8	12,7
p ^a		< 0,001	0,015	0,009
Peso ao nascer				
SI	253	21,7	4,3	13,4
< 2.500	21	38,1	9,5	19,0
≥ 2.500	470	21,5	7,7	13,0
p ^a		0,197	0,198	0,720
Ordem de nascimento				
1º	170	13,5	6,5	8,8
2º	183	29,0	7,7	18,8
3º ao 4º	246	22,8	8,1	13,8
5º ao 6º	95	25,3	3,2	15,8
$\geq 7^\circ$	50	16,0	2,0	4,0
p ^a		0,748	0,604	0,824
Diarreia com muco/sangue				
Sim	75	32,0	4,0	14,7
Não	669	20,9	6,9	13,2
p ^a		0,028	0,341	0,715
Expulsão de parasitas				
Sim	42	38,1	9,5	28,6
Não	702	21,1	6,4	12,4
p ^a		0,010	0,429	0,003
Prurido anal				
Sim	140	25,7	6,4	22,1
Não	604	21,2	6,6	11,3
p ^a		0,245	0,934	0,006

SI: Sem informação; E/I: Estatura-para-idade; P/E: Peso-para-estatura; P/I: Peso-para-idade

^aSegundo teste de Qui-quadrado para heterogeneidade

Pearson para heterogeneidade, considerando o nível de significância de 0,05.

Pesquisa aprovada pela Direção Provincial de Saúde do Bengo, Angola (Processo n° 26/DPSB/2009); pelo Comitê de Ética Independente da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, Angola; e

pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde-Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, (Processo n° 267/09/COORD. CEP/CSE-FMRP-USP).

Depois de esclarecidas as dúvidas, as mães ou responsáveis pelas crianças aceitaram participar do

estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As crianças que apresentaram desnutrição ou outra morbidade receberam orientações e foram encaminhadas ao serviço de saúde local para tratamento e acompanhamento.

RESULTADOS

Existiam 2.088 domicílios na comuna de Bom Jesus em 2010. Foram sorteados 696 (cerca de $\frac{1}{3}$); em 23,3% residiam crianças menores de cinco anos. Nesses domicílios residiam 498 famílias e foram identificadas 778 crianças.

Das 744 crianças observadas, a prevalência dos déficits nutricionais foi elevada para os três índices: 22,0%, 6,6% e 13,3% para os déficits de E/I, P/E e P/I, respectivamente. Maior proporção de crianças com déficit de E/I foi observada na faixa etária de 24 a 35 meses, enquanto para os déficits de P/E e P/I maiores prevalências ocorreram nas faixas etárias de zero a cinco e 12 a 23 meses, respectivamente. Observou-se maior prevalência do déficit de E/I em crianças com diarreia com muco e sangue e expulsão de parasitas, enquanto a proporção de P/I foi maior naquelas que referiram expulsão de parasitas e prurido anal (Tabela).

DISCUSSÃO

Elevada prevalência de déficits nutricionais foi observada entre as crianças da comuna de Bom Jesus, configurando-se sério problema de saúde pública.

O déficit de E/I continua o de maior magnitude em todo o mundo, quando comparado aos déficits de P/E e P/I.¹ Apesar de Bom Jesus ter características rurais, a prevalência de déficit de E/I (22%) foi inferior à verificada na área rural de Angola (33,0%) e na província do Bengo,^b provavelmente devido à instalação de indústrias que podem ter aumentado a renda familiar.

REFERÊNCIAS

1. United Nations Children's Fund. Tracking progress on child and maternal nutrition: a survival and development priority. New York; 2009.
2. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva; 2006.

Maior prevalência de déficit de E/I foi observada a partir do segundo ano de vida, com proporção maior na faixa dos 24 a 47 meses. O déficit de E/I indica condição crônica, decorrente de processo contínuo de desnutrição em idades mais jovens. A desnutrição materna que pode provocar baixo peso ao nascer e a alimentação deficiente do lactente e da criança pequena são algumas das causas da desnutrição em idade precoce.¹

A prevalência do déficit de P/I em Bom Jesus (13,3%), apesar de considerada elevada, é inferior à encontrada na área rural de Angola (18,0%).^b Um terço das crianças de seis a 23 meses apresentou desnutrição aguda, que pode ser reflexo de desnutrição materna, aleitamento materno deficiente e precárias condições de alimentação, principalmente a introdução da alimentação complementar.¹

A associação entre o déficit de E/I e P/I com as parasitoses intestinais e a diarreia, causas imediatas da desnutrição infantil, podem ter como causa subjacente o analfabetismo, especialmente o materno, condições ambientais, sanitárias, sociais e econômicas precárias.¹ Elevada proporção de famílias residiam em domicílios construídos com material não apropriado, com apenas um cômodo e sem acesso a água tratada na comuna de Bom Jesus em 2010. Não havia vaso sanitário/esgoto e o lixo era descartado ao ar livre em mais de $\frac{2}{3}$ dos domicílios. Aproximadamente $\frac{2}{3}$ das mães eram analfabetas ou tinham entre um e quatro anos de escolaridade (dados não apresentados).

Apesar de os resultados não poderem ser extrapolados a todas as crianças angolanas, os achados mostraram elevada prevalência dos déficits nutricionais, principalmente de E/I. Outros estudos são necessários para a identificação dos determinantes da desnutrição infantil com vistas à implementação de medidas preventivas.

Estudo baseado na dissertação de mestrado de Fernandes E.C.B., apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde na Comunidade da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em 2011.

Apresentado no VIII Congresso Brasileiro de Epidemiologia em São Paulo, SP, em 2011.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Aline Aki Tanikawa^{I,IV}Sarita Fiorelli Dias Barreto^{II,IV}Rejane Maria Tommasini
Grotto^{III,IV}Maria Inês de Moura Campos
Pardini^{III,IV}

Coexistência de variantes HIV-1 com inserção dipeptídica no gene da transcriptase reversa

Coexistence of HIV-1 variants with dipeptidic insertion in the reverse transcriptase gene

RESUMO

O objetivo desta comunicação foi descrever a detecção de coexistência de variantes HIV-1 com inserções de dois aminoácidos entre os códons 69 e 70 da transcriptase reversa. Tais variantes foram isoladas de paciente do sexo masculino, 16 anos de idade, em tratamento no interior do estado de São Paulo. Após confirmação de falha terapêutica, foi realizado teste de resistência a antirretrovirais, a partir do qual foram detectadas duas variantes contendo inserções dos aminoácidos Ser-Gly/Ser-Ala no códon 69 da transcriptase reversa, além da mutação T69S. Tais inserções possuem baixa prevalência, não foram relatadas em caráter de coexistência no Brasil e estão relacionadas com a resistência a múltiplas drogas, tornando o achado relevante do ponto de vista epidemiológico.

DESCRIPTORIOS: HIV-1, genética. Transcriptase Reversa do HIV. Proteínas do Vírus da Imunodeficiência Humana. Farmacorresistência Viral Múltipla.

ABSTRACT

The aim of this communication was to describe the detection of the coexistence of HIV-1 variant with dipeptide insertion between codons 69 and 70 of reverse transcriptase. These variants were isolated from a 16-year-old male patient, undergoing treatment in the city of Marília, SP, Southeastern Brazil. After confirmation of treatment failure, resistance to antiretroviral drugs testing was performed and two variants with the insertions of the aminoacids Ser-Gly/Ser-Ala at codon 69 of reverse transcriptase were detected, besides the T69S mutation. These insertions have low prevalence, have not been reported in situations of coexistence in Brazil and are related to multidrug resistance, which makes this epidemiological finding relevant.

DESCRIPTORS: HIV-1, genetics. HIV Reverse Transcriptase. Human Immunodeficiency Virus Proteins. Drug Resistance, Multiple, Viral.

^I Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil

^{III} Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil

^{IV} Laboratório de Biologia Molecular. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Maria Inês de Moura Campos Pardini
Faculdade de Medicina de Botucatu
Laboratório de Biologia Molecular – Divisão Hemocentro
Distrito de Rubião Júnior, s/ nº
18618-970 Botucatu, SP, Brasil
E-mail: inespardini@gmail.com

Recebido: 18/12/2012

Aprovado: 25/4/2013

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

INTRODUÇÃO

A pressão seletiva do esquema terapêutico antirretroviral (ARV) pode resultar na emergência de variantes resistentes, as quais pré-existem minoritariamente no paciente infectado com HIV. Mutações de ponto de uma ou duas bases no gene da transcriptase reversa (TR) estão associadas com resistência aos inibidores dessa enzima. Além disso, há relatos de que a resistência a múltiplos análogos nucleosídeos pode também ser resultante de diversas inserções/mutações existentes nos vírus.^{1,5}

O uso prolongado da terapia ARV com zidovudina, frequentemente junto ou seguida pela administração de outros inibidores nucleosídeos, está associado com a seleção de variantes com inserção de aminoácidos entre os resíduos 69 e 70 da TR do HIV-1.^{3,5}

O objetivo deste estudo foi descrever a detecção de coexistência de variantes HIV-1 com inserções de dois aminoácidos entre os códons 69 e 70 da TR.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 16 anos, pardo e com exposição vertical ao vírus HIV. O caso foi notificado em 1996 e, desde então, manteve carga viral detectável e níveis de CD4+ baixo, sem, no entanto, desenvolver sintomas da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). A menor contagem de linfócitos CD4+ ocorreu em 2011, 234 cels/mm³, e a carga viral no mesmo ano foi de 4,624 log. O uso de ARV teve início em 2007 com os inibidores da TR zidovudina e didanosina, seguido da introdução de efavirenz em 2008. Após o compromisso de adesão do paciente, o teste de resistência a antirretrovirais (TRUGENE[®] HIV-1 Genotyping Test on an OpenGene[®] DNA Sequencing System, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) foi solicitado em 2011 e realizado no Laboratório de Biologia Molecular do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), pertencente à Rede Nacional de Genotipagem do HIV-1 (RENAGENO) do Ministério da Saúde.

O subtipo viral caracterizado foi F1, utilizando o gene da transcriptase reversa, segundo análise realizada pela ferramenta REGA HIV Subtyping Tool.^a A sequência obtida evidenciou a mutação T69S, seguida das inserções Ser-Gly (SG) / Ser-Ala (SA), o que sugere a coexistência de variantes virais com inserções de aminoácidos distintos no códon 69, confirmada a partir de sequências geradas por *primers forward e reverse*, segundo especificações da técnica utilizada. A análise do eletroferograma (Figura) mostrou as sequências de nucleotídeos AGT e G \underline{S} T, simultaneamente.

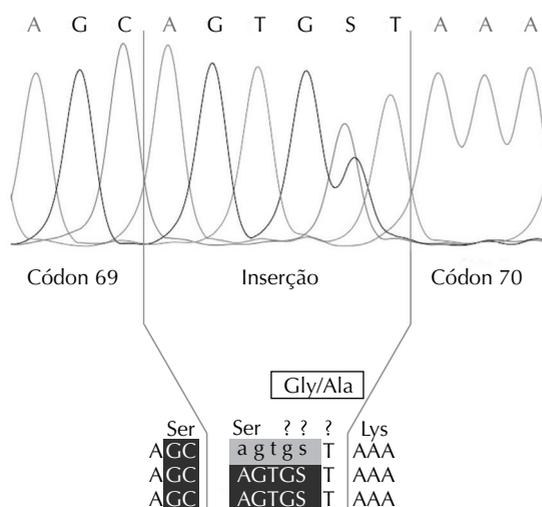


Figura. Parte do eletroferograma de uma sequência genômica da região da transcriptase reversa do HIV-1, evidenciando a inserção de dois aminoácidos (Ser e Gly/Ala) entre os códons 69 e 70, a qual foi confirmada a partir de sequências geradas por *primers forward e reverse*, segundo especificações da técnica utilizada (TRUGENE[®] hiv-1 Genotyping Test on na OpenGene[®] DNA Sequencing System, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, EUA).

O perfil de mutação incluiu as mutações A62V, K101P/Q, K103N, V106I, V179D/E, Y188L, T215Y no gene da transcriptase reversa (TR), além das mutações L10I e M36I na protease. Não foi observada nenhuma resistência aos inibidores de protease. Em contrapartida, houve resistência a múltiplas drogas da classe dos inibidores de TR.

A sequência obtida foi analisada utilizando o algoritmo *Blast Basic Local Alignment Search Tool* (Blast),^b disponível no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), sendo constatada uma similaridade de 93%.

DISCUSSÃO

A inserção de dois aminoácidos entre os resíduos 69 e 70 da TR do HIV-1 por si só não confere resistência significativa. No entanto, quando associada às substituições, como T215Y, M41L, A62V ou L210W, pode ocasionar a emergência de variantes resistentes a múltiplos análogos de nucleosídeos.^{1,3,5}

As mutações de inserção entre os códons 69 e 70 estão presentes, com baixa prevalência (aproximadamente 0,5% a 2,4%),^{2,3,4} em indivíduos experimentados com inibidores da TR análogos nucleosídeos, sendo mais comum a inserção dos dipeptídeos serina-serina,

^a REGA HIV Subtyping Tool [citado 2012 nov 19]. Disponível em: <http://www.bioafrica.net/rega-genotype/html/subtypinghiv.html>

^b National Center for Biotechnology Information (NCBI). Basic Local Alignment Search Tool (BLAST); 2012 [citado 2012 nov 20]. Disponível em: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

serina-arginina e serina-glicina. Tais rearranjos estão localizados na estrutura hairpin loop $\beta 3$ - $\beta 4$ da TR do HIV-1 e estão suscetíveis à interação com o processo de ligação de nucleotídeos.²

Em 1999, Larder et al¹ relataram que a alteração 69Ser-(Ser-Ser), por si só, demonstrou apenas uma diminuição significativa na suscetibilidade ao 3TC. No entanto, Winters et al⁵ (1998) reportaram que a mutação 69Ser-(Ser-Ala) ou 69Ser-(Ser-Gly), mesmo sem demais mutações genotípicas, conferia resistência a múltiplas drogas.

A detecção da substituição única, Thr69Ser, sem inserção, sugere que a mutação possa se desenvolver antes da inserção de aminoácido. No entanto, ainda não é conhecido especificamente o mecanismo preciso para a ocorrência da inserção.¹

No Brasil, não há relatos que demonstram a presença de variantes HIV-1 com inserção de dipeptídeos entre os códons 69 e 70 da TR em coexistência, o que torna o achado relevante do ponto de vista epidemiológico, uma vez que tal inserção está relacionada com a resistência a múltiplos análogos de nucleosídeos e pouco se sabe sobre sua prevalência e significância clínica.

REFERÊNCIAS

1. Larder BA, Bloor S, Kemp SD, Kurt H, Desmet RL, Miller V, et al. A family of insertion mutations between codons 67 and 70 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confer multinucleoside analog resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(8):1961-7.
2. Masquelier B, Race E, Tamalet C, Descamps D, Izopet J, Buffet-Janvresse C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(6):1836-42. DOI:10.1128/AAC.45.6.1836-1842.2001
3. Tamalet C, Yahy N, Tourrès C, Colson P, Quinson AM, Poizot-Martin I, et al. Multidrug resistance genotypes (insertions in the $\beta 3$ - $\beta 4$ finger subdomain and MDR Mutations) of HIV-1 reverse transcriptase from extensively treated patients: incidence and association with other resistance mutations. *Virology.* 2000;270(2):310-6. DOI:10.1006/viro.2000.0261
4. Van Vaerenbergh K, Van Laethem K, Albert J, Boucher CA, Clotet B, Floridia M, et al. Prevalence and characteristics of multinucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 among European patients receiving combinations of nucleoside analogues. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(8):2109-17. DOI:10.1128/AAC.44.8.2109-2117.2000
5. Winters MA, Coolley KL, Girard YA, Levee DJ, Hamdan H, Shafer RW, et al. A 6-basepair insert in the reverse transcriptase gene of human immunodeficiency virus type 1 confers resistance to multiple nucleoside inhibitors. *J Clin Invest.* 1998;102(10):1769-75. DOI:10.1172/JCI4948

Os autores declaram não haver conflito de interesses.