

# Terapêuticas que reduzem a transmissão vertical do HIV

## Therapeutics that reduce vertical HIV transmission

Isabella Sousa e Silva<sup>1</sup>, Luma Martin<sup>1</sup>, Marcela Agreli Lemes<sup>1</sup>, Paula Sommer<sup>2</sup>

### RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus com genoma ácido ribonucleico da família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae*, que necessita, para multiplicar-se, de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do ácido ribonucleico viral para uma cópia de ácido desoxirribonucleico. A transmissão ocorre por via predominantemente sexual, mas também pelo contato com sangue contaminado, pela via transplacentária ou por aleitamento materno. A transmissão vertical é a principal via de infecção pelo HIV em crianças. É estimado que 15% a 30% da população infantil nascida de mães soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana adquirem o vírus com maior frequência durante o trabalho de parto, pós-parto ou por meio da amamentação. Tem-se utilizado para gestantes a terapia antirretroviral combinada, a qual reduziu 20 vezes nas taxas de transmissão vertical. O objetivo deste trabalho é discutir sobre as drogas que retardam a progressão da imunodeficiência, aumentando o tempo e a qualidade de vida do portador do vírus da imunodeficiência humana, além de especificar a terapia que obteve mais sucesso. O início de terapia antirretroviral combinada em uma fase precoce da gestação em pacientes infectadas tem o potencial de melhorar substancialmente a saúde materna e a sobrevida, além de tornar a transmissão vertical um evento raro.

**Palavras-chave:** HIV; Transmissão vertical de doença infecciosa; Antirretrovirais; Gestantes.

### ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a retrovirus with a ribonucleic acid (RNA) genome of the Retrovirus Family and subfamily Lentivirinae, which needs an enzyme called reverse transcriptase to be multiplied, which is responsible for transcribing viral ribonucleic acid to a deoxyribonucleic acid (DNA) strand. Transmission occurs predominantly sexually, but also through contact with blood, transplacental, or through breastfeeding. Vertical transmission is the main route of HIV infection in children. It is estimated that 15 to 30% of the child population born to HIV-positive mothers acquire the virus most often during labor, postpartum, or through breastfeeding. Highly Active Antiretroviral Therapy has been used for pregnant women, with 20-fold reduction of vertical transmission rates. The aim of this paper is to discuss about the drugs that slow the progression of immunodeficiency, increasing the time and quality of life of patients with Human Immunodeficiency Virus, and specifying the most successful therapy. Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy at an early stage of pregnancy in infected patients has the potential to improve maternal health and survival substantially, and makes vertical transmission a rare event.

**Keywords:** HIV; Infectious disease transmission vertical; Antiretrovirals agents; Pregnant women.

<sup>1</sup> Centro Universitário de Medicina Estácio de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

**Data de submissão:** 01/06/2020. **Data de aceite:** 17/06/2020.

**Autor correspondente:** Marcela Agreli Lemes. Rua Abraão Issa Halack, 710, Edifício Villagio Ímola, apto. 13 – Ribeirânia – CEP: 14096-175 – Ribeirão Preto, SP, Brasil – Tel.: (34) 999971616 – E-mail marcelaagreli@hotmail.com

**Fonte de auxílio à pesquisa:** Não há. **Conflito de interesses:** Não há.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** o trabalho foi desenvolvido por revisão sistemática de literatura, sem necessidade de aprovação do Comitê de Ética.

**Atribuições dos autores:** Concepção e delineamento do projeto: ISS e LM.

Coleta, análise e interpretação de dados: ISS, LM, MAL e PS.

Redação e revisão crítica do manuscrito: MAL e PS.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: ISS, LM, MAL e PS.

## INTRODUÇÃO

A transmissão do HIV ocorre por via predominantemente sexual, mas também pelo contato com sangue contaminado, pela via transplacentária (de mãe para filho) ou aleitamento materno.<sup>(1)</sup> Dados epidemiológicos têm mostrado que a transmissão vertical (TV) é responsável por 83,7% dos casos de soropositividade do HIV, segundo números de junho de 2005.

A TV pode ocorrer em três períodos, sendo eles: intrauterino, recorrente de uma infecção progressiva dos trofoblastos da placenta, atingindo a circulação do feto; intraparto, que compreende cerca de 65% das infecções e ocorre por meio do contato com as secreções infectadas do canal vaginal da mãe que contaminam o recém-nascido;<sup>(2)</sup> no momento pós-parto durante a amamentação, sendo responsável por 30% a 50% dos casos.<sup>(3)</sup>

Além disso, os principais preditores da TV são a carga viral elevada e os níveis de T CD4 <200; a carga viral local, associada a doenças sexualmente transmissíveis e outros fatores que aumentam a inflamação local; as infecções periparto; a ruptura prematura de membranas; o parto cesáreo e, também, a prematuridade e o baixo peso dos recém-nascidos, que apresentam um sistema imunológico imaturo.<sup>(4)</sup>

O objetivo deste estudo foi elucidar os medicamentos terapêuticos e suas combinações para a redução da TV do HIV, bem como esclarecer o que é o vírus do HIV, os fatores que influenciam na TV, os critérios para a gestante receber o tratamento e os cuidados com o recém-nascido de uma mãe soropositiva.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica científica seguindo as etapas: escolha do tema, levantamento bibliográfico preliminar, formulação do problema, busca de fontes, leitura e organização dos materiais e redação do texto.

O presente artigo é do tipo exploratório descritivo e, para a obtenção dos dados, utilizou-se o levantamento bibliográfico no acervo da biblioteca do Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto de artigos em língua portuguesa e em língua inglesa nas bases de dados MEDLINE®, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed®, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), Google Acadêmico, Ministério da Saúde, Vigilância Epidemiológica, além de palestras e aulas em que o tema foi referido. As buscas foram realizadas em fevereiro de 2019 a abril de 2019. Quando possível, foi priorizado o intervalo temporal de 10 anos. Os descritores foram: “transmissão vertical do HIV”, “antirretrote-

rapia”, “cuidados com o recém-nascidos”, “tratamento” e “gestantes soropositivas”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns fatores significativos que influenciam na TV podem ser apresentados: a carga viral elevada e os níveis de CD4 maternos <200 são os principais prognósticos da TV, visto que mães com viremia detectável e *status* clínico danificado têm risco três vezes maior de transmitir a doença ao seu filho; a carga viral local está associada a doenças sexualmente transmissíveis e a outros fatores que podem aumentar a inflamação local e, de modo consequente, a descamação celular de células infectadas, resultando em infecções periparto, que são processos que aumentam a exposição aos vírus; a ruptura prematura de membranas excedente a 4 horas aumenta o risco de TV; o parto cesáreo reduz em 25% a 50% a TV, visto que reduz a exposição do neonato às secreções vaginais e, se realizado antes do trabalho de parto, reduz a exposição ao sangue materno; recém-nascidos apresentam um sistema imunológico imaturo, condição associada à maior TV, relacionada à prematuridade e ao baixo peso.<sup>(5)</sup>

A terapia antirretroviral combinada (TARC) é indicada para o controle da infecção de mulheres em estado gestacional que preenchem os critérios para o início do tratamento e para a redução da TV do HIV, pois estudos indicam que sua administração diminui drasticamente a carga viral materna do HIV.<sup>(4,5)</sup> Algumas considerações devem ser feitas para iniciar a TARC na gestação, de acordo com o Ministério da Saúde:<sup>(6)</sup>

- A orientação para tratamento depende de critérios clínicos, laboratoriais e profiláticos.
- A zidovudina (AZT) deve fazer parte de qualquer combinação terapêutica, sempre que possível.
- O uso de antirretrovirais deve ser iniciado a partir da 14ª semana de gestação até o clampeamento do cordão umbilical.
- A combinação didanosina e estavudina não deve ser usada na gestação.
- A TARC pode ser iniciada em qualquer idade gestacional, inclusive no momento do parto, caso a paciente não tenha consciência sobre sua soropositividade.
- Deve-se realizar exames da contagem de linfócitos TCD4+ e mensuração da carga viral em gestantes antes de iniciar o tratamento, para possibilitar a avaliação e a necessidade da administração de quimioprofilaxia para infecções oportunistas.
- Estabelecer o acompanhamento da gestante durante todo o período pré-natal por clínico/infectologista e obstetra capacitados em paciente com HIV.

- A gestante que já fazia tratamento antes da gravidez deve ser orientada a alterar seu tratamento, e devem ser considerados os efeitos adversos da TARC sobre a gestante e a criança.
- Antes de iniciar o tratamento com TARC, monitorar as gestantes com hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas.
- Caso necessário, interromper o tratamento (devido aos efeitos adversos, como náuseas e vômitos no primeiro trimestre da gestação) e introduzir posteriormente a este trimestre da mesma forma.
- Os riscos e os benefícios da TARC devem ser avaliados caso a caso pelo obstetra, pelo clínico-infecologista e pela gestante.
- Para mulheres com carga viral de HIV >10.000 cópias/mL, recomenda-se o esquema profilático com três drogas.
- Devem ser discutidos e esclarecidos com a gestante aspectos como a tolerabilidade e a adesão aos antirretrovirais.
- O uso da nevirapina (NVP) é arriscado em pacientes com carga viral elevada e/ou baixo potencial de adesão.
- Não se devem usar drogas combinadas em pacientes virgens de tratamento antirretroviral.
- Efavirenz e hidroxiureia não devem ser prescritos para as gestantes por causa do seu potencial teratogênico.
- A NVP em monoterapia implica no desenvolvimento de resistência viral. Dessa forma, deve ser empregada em terapia tripla.
- A introdução de terapia antirretroviral combinada e profilaxias primárias deve ser considerada para pacientes com linfócitos totais inferiores a 1.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Se no período de pré-natal, ocorrerem situações de sorologia positiva na gestante, devem-se avaliar a história, o risco de exposição e a triagem sorológica do parceiro. A gestante deve realizar exames envolvendo a carga viral e ser avaliada e auxiliada para a profilaxia com a terapia antirretroviral, afim de reduzir a TV. Caso necessário, a gestante deve ser encaminhada para serviços de referência, para que possam ser utilizadas estratégias adequadas.<sup>(5)</sup>

Os medicamentos terapêuticos como tentativa para reduzir a situação de transmissibilidade vertical do HIV estão organizados em três grupos de profilaxia pós-exposição: AZT (grupo 1); AZT + NVP (grupo 2) e AZT + lamivudina (3TC) + nelfinavir (NFV) – ou NVP (grupo 3).<sup>(4)</sup>

O objetivo dessas drogas é retardar a progressão da imunodeficiência, aumentando o tempo e a qualidade de vida do portador do HIV ou AIDS. Estudos demonstram que a administração dos grupos 2 e 3 provou ser

mais eficientes do que o grupo 1. Entretanto, o grupo 3 apresentou muitos efeitos adversos, e a combinação do grupo 2 é mais onerosa para o tratamento. Dessa forma, a AZT isolada é a mais recomendada, por ter baixo custo e poucos efeitos adversos, além de ter reduzido com seu uso o risco de TV de 30% para 8,3%.<sup>(4)</sup>

No Brasil, o grupo 1 tem reduzido o número de casos de AIDS em menores de 13 anos desde 1997 com o auxílio de algumas medidas, que incluem emprego da droga nas maternidades a partir da 14ª semana de gestação (100mg cinco vezes ao dia, 200mg três vezes ao dia ou 300mg duas vezes ao dia) e ao recém-nascido até 6 semanas de vida (solução 10mg/mL) por administração via oral, durante o trabalho de parto até o clampeamento do cordão umbilical, que deve ser realizado o mais rápido possível após a expulsão da criança (frasco ampola de 200mg a 10mg/mL) por administração da via endovenosa, bem como a realização do teste anti-HIV para todas as gestantes durante o pré-natal.<sup>(5)</sup> É recomendado também que o aleitamento materno seja evitado e substituído pelo leite de bancos de leite credenciados pelo Ministério da Saúde, quando disponíveis, e o leite artificial.<sup>(4)</sup> O estudo do uso de AZT, mesmo durante um curto período de tempo, levou à diminuição do risco de a mãe transmitir o HIV para seu filho – fator estimulante para a decisão das gestantes prosseguirem com a gravidez e o tratamento.<sup>(7)</sup>

A NVP é uma substância ativa, que consiste em um potente inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (RT) do HIV.<sup>(7)</sup> No início, esse medicamento começou a ser usado isoladamente e resultou em significativa redução de TV. Eram administradas uma única dose de 200mg em mulheres no início do trabalho de parto e uma dose única de 2mg/kg nos seus bebês até 72 horas. A simplicidade, o baixo custo e a eficiência tornaram o medicamento atraente para a Organização Mundial da Saúde. Entretanto, o vírus começou a apresentar resistência ao medicamento, pela evidência de mutações de todas as classes dos inibidores da RT disponíveis com o uso dessa droga. Dessa forma, ele começou a ser indicado em associação com outros agentes antirretrovirais, como a AZT (grupo 2) ou em terapia tripla (grupo 3), para a prevenção da transmissão materno-infantil durante o trabalho de parto. Com essa associação, o tratamento começou a ser dispendioso e passou a ser pouco atrativo para os países em desenvolvimento, apesar de sua alta eficácia.<sup>(8)</sup>

A 3TC é análogo nucleosídico e atua inibindo a enzima transcriptase reversa por meio de reações intracelulares de fosforilação. A 3TC é altamente solúvel e permeável e tem rápida velocidade de dissolução. Assim, as doses orais são rapidamente absorvidas na parede

intestinal por difusão passiva. A 3TC é amplamente distribuída pelo corpo, penetra livremente nos tecidos a partir da circulação sistêmica e difunde-se através da placenta da circulação materna para a circulação fetal, sendo muito eficiente para a profilaxia da TV do HIV. Esse medicamento sozinho apresenta efeitos adversos bem tolerável, mas sua toxicidade aumenta proporcionalmente ao acréscimo da dose. Estudos relatam que a 3TC consegue ter atividade contra cepas de HIV resistentes à AZT. Entretanto, a 3TC é usada em combinação com outros agentes antirretrovirais, conjunta com a AZT e um inibidor de protease (NFV ou NVP).<sup>(9)</sup> Essa terapia antirretroviral combinada ocasionou aumento de 3,5% no sucesso da terapia, do que quando usada como medicamento isolado, e seu objetivo é aumentar a supressão viral, prevenir a resistência aos fármacos e simplificar a posologia. Porém, observam-se alguns antagonismos farmacológicos, como a concentrações plasmáticas subterapêuticas ou toxicidade inesperada.<sup>(7)</sup>

O NFV é um inibidor seletivo da protease do HIV que, em sua presença, são produzidas partículas virais imaturas e não infecciosas. Essa droga, em associação com os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs), os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa ou outros inibidores de protease, interrompe profundamente a replicação viral. Consequentemente, os níveis de RNA do HIV no plasma caem ligeiramente abaixo do limite de detecção na maioria dos pacientes. Quando utilizado em combinação com NRTIs, o NFV de 1.250mg, duas vezes ao dia, produziu resultados semelhantes aos do NFV três vezes ao dia numa gama de dosagens diárias totais.<sup>(10)</sup>

Na TARC, o cuidado para administrar deve ser extremo, pois cada medicamento apresenta efeito colateral diferente e mais passivo quando usados isoladamente. Já quando combinados, estimulam a ativação desses efeitos colaterais em maior grau, e, em mulheres grávidas, aumentam os riscos na gestação, como de um aborto espontâneo.<sup>(7)</sup> Alguns efeitos colaterais podem ser observados em comum a todos os medicamentos, como náuseas, diarreia, dores abdominais, exantema e cefaleia. Outros efeitos mais críticos podem ser observados individualmente, como, na AZT, a anemia, a neutropenia e a astenia; a 3TC apresenta pancreatite; a NVP manifesta hepatite e função hepática alterada; e o NFV apresenta astenia e lipodistrofia.<sup>(5)</sup>

Algumas drogas que são utilizadas para o tratamento de pacientes com HIV não são indicadas para mulheres em estado gestacional, a saber: efavirenz, hidroxiureia, amprenavir solução oral (pois contém propilenoglicol, que pode reduzir a acidose metabólica grave, podendo ocorrer no feto deficiência de ossificação e dificuldade de re-

gressão tímica) e a associação didanosina/estavadina. O indinavir também deve evitado, pois tem risco de calcúlo renal e hiperbilirrubinemia. Drogas com toxicidade mitocondrial dos análogos nucleosídeos também não são recomendadas. Quando a gestação chega ao final, a mulher volta a se encaixar nos critérios da terapia antirretroviral de adultos e adolescentes.<sup>(5)</sup>

Devem-se ter alguns cuidados com o recém-nascido após o parto, como lavá-lo com água e sabão e aspirar as vias aéreas, para evitar traumatismos em mucosas. Devido à possibilidade de ocorrência de anemia no recém-nascido com o uso de AZT, é recomendada a realização de hemograma completo, possibilitando o monitoramento da criança no início do tratamento e após 6 e 12 semanas. É necessário assegurar o acompanhamento por um pediatra capacitado para o atendimento de crianças verticalmente expostas ao HIV. A partir da sexta semana de vida até a definição do diagnóstico da infecção pelo HIV, a criança deve receber quimioprofilaxia para pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*. Os cuidados com o aleitamento são consideráveis, pois não se deve amamentar, dessa forma, a alimentação deve ser feita com a fórmula infantil, e, caso o neonato tenha nascido prematuro ou de baixo peso, deve ser alimentado com leite pasteurizado de bancos de leite credenciados pelo Ministério da Saúde.<sup>(5)</sup>

O início da TARC em uma fase precoce da gestação em pacientes infectadas tem o potencial de melhorar substancialmente a saúde materna e a sobrevivência, além de tornar a TV um evento raro. No momento do parto, o tempo de exposição à ruptura de membranas é importante. A redução do parto prematuro, por meio de um cuidado pré-natal adequado, certamente é eficaz na redução da TV intraparto e pós-natal precoce. No Brasil, reforçam-se a prática do não aleitamento materno e o uso exclusivo de fórmula láctea.<sup>(4)</sup>

## CONCLUSÃO

É consenso que a terapia antirretroviral objetiva retardar a progressão da imunodeficiência ou restaurar a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida do portador do HIV. Consta que, quanto menor for a carga viral da mãe, menor a possibilidade de transmissão vertical. Essa condição é o objetivo da profilaxia com medicamentos antirretrovirais, cujos efeitos visam fazer com que a gestante HIV positiva chegue ao momento do parto com a menor carga viral possível.

Acredita-se que os programas da área de saúde, desenvolvidos em todo o Brasil, devam dar maior ênfase à transmissão vertical do HIV, além de discutir temas relacionados à sexualidade, procurando envolver os

parceiros nessas atividades, com o objetivo de manter reduzida a carga viral de ambos. Considera-se a importância de campanhas educativas focadas na mulher, para diminuir o número de gestantes infectadas, que, em sua maioria, encontram-se na fase reprodutiva. Essas campanhas, junto às demais medidas preventivas, contribuem para a redução da possibilidade de nascimento de crianças soropositivas para o vírus da AIDS, uma vez que é reduzida a chance de a mãe transmitir o HIV para o recém-nascido.

Por fim, a história da adesão à terapia antirretroviral combinada e seu impacto na prevenção do HIV continuam sendo grandes desafios, cuja meta é controlar e erradicar a epidemia, assegurando sua continuidade e desenvolvendo estratégias de mensurar, monitorar, aumentar e manter a adesão das diferentes terapia antirretroviral combinada existentes. Nesse sentido, faz-se necessário uma maior conscientização e comprometimento dos profissionais de saúde para fazer parte dessa luta rumo à máxima adesão ao grupo 1, uma vez que a droga é a mais suportada pelos pacientes por causar efeitos colaterais diminuídos, ter melhor custo-benefício e possuir boa resposta a redução de transmissão vertical.

## REFERÊNCIAS

1. Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. Secretaria Municipal de Saúde. Coleção Guia de Referência Rápida. Infecção pelo HIV e AIDS: prevenção, diagnóstico e tratamento na Atenção Primária [Internet]. Rio de Janeiro:Secretaria Municipal de Saúde; 2016 [citado 2020 Jun 16]. Série F. Comunicação e Educação em Saúde. Disponível em: [http://subpav.org/download/prot/GuiaHIV\\_AIDS\\_.pdf](http://subpav.org/download/prot/GuiaHIV_AIDS_.pdf)
2. Sripan P, Le Coeur S, Amzal B, Ingrisawang L, Traisathit P, Ngo-Giang-Huong N, et al. Modeling of In-Utero and Intra-Partum Transmissions to Evaluate the Efficacy of Interventions for the Prevention of Perinatal HIV. PLoS ONE. 2015;10(5):e0126647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137368>
3. Fowler MG, Gable AR, Lampe MA, Etima M, Owor M. Perinatal HIV and Its Prevention: Progress Toward an HIV-free Generation. Clinics in Perinatology. 2010;37(4):699-719. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.09.002>
4. Friedrich L, Menegotto M, Magdaleno AM, Silva CL. Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. Boletim Científico de Pediatria [Internet]. 2019 [citado 2020 Jun 16];5(3):81-6. Disponível em: [http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170118174005bcped\\_05\\_03\\_a03.pdf](http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170118174005bcped_05_03_a03.pdf)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006 [citado 2020 Jun 16]. Série Manuais nº 46. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes\\_profilaxia\\_hiv\\_antiretroviral\\_gestantes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_profilaxia_hiv_antiretroviral_gestantes.pdf)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2004 [citado 2020 Out 9]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07ConsensoGestante2004.pdf>
7. Moura EL, Praça NS. Transmissão vertical do HIV: expectativas e ações da gestante soropositiva. Rev Latino-am Enfermagem [Internet]. 2006 [citado 2020 Jun 16];14(3):405-13. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n3/v14n3a15.pdf>
8. Eshlenman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. Basic Science [Internet]. 2001 [citado 2020 Jun 16];15(15):1951-1957. Disponível em: [https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/10190/%20Selection\\_a%20nd\\_fading\\_of\\_resistance\\_mutations\\_in.6.aspx#pdf-link](https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/10190/%20Selection_a%20nd_fading_of_resistance_mutations_in.6.aspx#pdf-link)
9. Souza J, Storpirtis S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2004;40(1). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322004000100004>
10. Jarvis B, Faulds D. Nelfinavir: A Review of its Therapeutic Efficacy in HIV Infection. Drugs. 1998;56(1):147-67. <https://doi.org/10.2165/00003495-199856010-00013>