



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PRISCILA RAQUEL MARQUES SOBRAL

**O IMPACTO DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS PARA A
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Recife, PE

2023

PRISCILA RAQUEL MARQUES SOBRAL

**O IMPACTO DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS PARA A
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Ciências Farmacêuticas.

Orientador (a): José Lamartine Soares Sobrinho
Coorientador (a): Thaisa Cardoso de Oliveira

Recife, PE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Sobral, Priscila Raquel Marques .

O IMPACTO DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS PARA A
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL / Priscila Raquel Marques Sobral. - Recife,
2023.

53 : il., tab.

Orientador(a): José Lamartine Soares Sobrinho

Cooorientador(a): Thaísa Cardoso de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

I. HIV . 2. Antirretrovirais. 3. Sistemas de liberação. 4. fármacos. 5. terapia
pré-exposição ao HIV. I. Sobrinho, José Lamartine Soares. (Orientação). II.
Oliveira, Thaísa Cardoso de. (Cooorientação). III. Título.

500 CDD (22.ed.)

PRISCILA RAQUEL MARQUES SOBRAL

**O IMPACTO DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS PARA
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de farmácia da
Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial
para obtenção do título de Bacharel
em Farmácia.

Aprovado em: 04/05/2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 JOSE LAMARTINE SOARES SOBRINHO
Data: 16/05/2023 15:21:51-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho
(Presidente e Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 JOSE IZAK RIBEIRO DE ARAUJO
Data: 17/05/2023 00:10:07-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

José Izak Ribeiro de Araújo
(Examinador)

Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 KAYQUE ALMEIDA DOS SANTOS
Data: 16/05/2023 15:54:54-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Kayque Almeida dos Santos
(Examinador)

Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

Dedico este trabalho aos meus pais, por nunca medirem esforços para que tivesse uma boa educação e por tudo que representam. Conseguimos, não poderia desistir, principalmente, por vocês. E a todos que perseveraram junto comigo nessa longa caminhada. Nunca estive só.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me proporcionado diversas oportunidades para que pudesse chegar aonde estou hoje e ter me dado forças para nunca desistir, mesmo quando tudo parecia impossível. Agradeço a Maria, mãe de Jesus, que sempre me guiou e esteve comigo me protegendo com seu manto, até quando me sentia só. As preces que foram ouvidas e milagres concebidos, eles nunca me abandonaram.

A minha mãe, Ione Marques, que com toda sua força e perseverança me acompanhou e acreditou em mim, até quando perdia as forças. Obrigada por ser a mãe mais forte e dedicada que poderia ter tido. Me inspiro na senhora “mainha”, isso tudo é resultado do seu esforço, também. Só nós sabemos o que passamos para chegar até aqui. Temos uma trajetória muito bonita e sofrida, mas sei que estaremos sempre juntas.

Ao meu pai, Evaldo Sobral, que nunca nos deixou faltar nada, sempre foi presente auxiliando minha mãe e me dando forças para seguir. Não poderia ter tido pais mais presentes e que sempre me orientaram para percorrer os melhores caminhos. Quando estava me inscrevendo no vestibular, ele que me incentivou a entrar em farmácia e é sempre muito preocupado e zeloso com meu bem-estar. Obrigada, painho, a gente conseguiu.

A toda minha família: Vovó Maria, tia Telma, tio João, meus irmãos Willame e Eduardo, meus sobrinhos que me acompanharam nessa longa caminhada de escola, faculdade e sempre deram o suporte necessário que preciso. Em especial para minha tia Telma que é como uma segunda mãe para mim, me auxiliou em momentos que até mainha e painho não conseguiam. Obrigada a todos. Espero poder proporcionar aos meus sobrinhos as mesmas oportunidades que tive.

A Lucas Passos que foi um porto seguro na minha vida e está comigo desde a escola, me dando forças e acompanhando nessas fases da minha vida. Obrigada por toda nossa história e maturidade que a gente vem adquirindo juntos. Ele me aguenta e acalma mesmo quando acho que não vou dar conta. Aos meus sogros, Karina, André e Cassandra, que me acolhem como uma filha, sempre me tratando com muito carinho e me recebendo tão bem. Marina minha cunhada que é como uma irmã mais nova que sempre quis ter. Vocês também fazem parte dessa conquista.

A tia Rachel, professor Túlio, Felipe, Isabella, Cláudia, Nira, a memória de seu Paulo que foram pessoas essenciais para conseguir chegar aqui hoje. Me acolheram, confiaram no meu potencial e foram professores e pessoas que Deus colocou em minha caminhada que quero ter por perto sempre. Sou muito grata a cada um de vocês.

Agradeço ao professor Lamartine e a professora Mônica, por toda orientação, e são profissionais incríveis e muito humanizados. Obrigada pelos ensinamentos e acolhimento no laboratório NCQMC durante os meus três anos de iniciação científica e o TCC. Agradeço a toda equipe do NCQMC por me acolherem.

A Thaisa Cardoso, que não mediu esforços para me auxiliar, desde a minha primeira iniciação científica até o meu TCC e que deu uma força imensa durante toda a graduação. Mesmo de longe, Thaisa continua me ensinando e disponível sempre que preciso. Você faz parte dessa conquista. E a Lucas Danda que me incentivou a ingressar na pesquisa e me acompanhou sempre de perto durante toda a graduação.

A todos meus amigos de sala e curso em especial a minha dupla de faculdade, Emily, (que esteve sempre comigo, compartilhando e ajudando), Kaio (que com seu jeito peculiar está sempre presente e puxando pra cima), Mari (que me aproximei muito no finalzinho da graduação com seu jeito meigo de levar a vida), Daywison (sempre presente e foi nosso monitor de quase todas as cadeiras), Bruna, Alberto, Rafa, Giovanna Alves, Giovanna Campos, Jamille, Duda Calumby, Dennis, Thalya e a todos do grupinho acoplamento, donos do RU.e ao pessoal das outras turmas que pude me aproximar. Sem vocês essa rotina não teria sido a mesma.

Agradeço a toda equipe do COQUA do LAFEPE, em especial a Marcos, Vivi, Taynara, Lucas, Val, Erick, Manoel, Camila, Analice e todo o controle de qualidade. Vocês me ensinaram muito e foi uma honra poder trabalhar com uma equipe tão empenhada e leve, pessoas de bem que fizeram grande diferença nessa caminhada até aqui.

E, por fim, aos meus amigos de infância e adolescência da escola, Gisele, Giulia, Raíssa, Rafael, Pablo, Dantona, Braz, Manu, Kenneth, Malu, entre outros. Sem vocês não teria conseguido chegar até aqui. E a todos que contribuíram para realização desse sonho.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.
(Charles Chaplin)

RESUMO

HIV corresponde a sigla em inglês utilizada para nomear o vírus da imunodeficiência humana, que é o causador da AIDS, doença caracterizada por atacar o sistema imunológico que é o responsável por defender o organismo de agentes patogênicos. O HIV tornou-se uma epidemia mundial que matou milhares de pessoas e ainda é um problema global. A atual terapia tradicional utilizada para o tratamento dessa patologia é a terapia por via oral, com uma combinação de pelo menos dois fármacos usados diariamente. No entanto essa forma de tratamento apresenta adversidades, como: elevadas doses diárias com alta toxicidade que ocasionam muitos efeitos colaterais e acabam dificultando a adesão ao tratamento pelo paciente. Para solucionar essa problemática, perfis de toxicidade melhorados de antirretrovirais vem sendo estudados combinados à sistemas de liberação de fármacos diferentes, com o objetivo de auxiliar na melhoria do tratamento, superando o desafio da dosagem frequente, permitindo o controle e a sustentação da entrega dessas drogas e, consequentemente, facilitando a adesão ao tratamento. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise sobre o impacto dos sistemas de liberação para o tratamento do HIV a partir de uma revisão bibliográfica realizada com palavras-chave específicas e critérios de inclusão pré-estabelecidos. Os resultados obtidos demonstraram que os diferentes sistemas de liberação utilizados na via oral, transdérmica, intradérmica, intramuscular e intravaginal, tanto para prevenção quanto para tratamento, foram satisfatórios, sendo uma alternativa viável ao tratamento para HIV, visto que podem reduzir os efeitos adversos, prolongar a ação do fármaco no organismo e, consequentemente, o efeito terapêutico. Todavia, esses sistemas ainda estão em fases iniciais de pesquisa e desenvolvimento, exigindo a realização de mais estudos clínicos para que possam ser fabricados e comercializados pelas indústrias farmacêuticas. Logo, o objetivo do trabalho foi alcançado, pois a partir dos estudos analisados verificou-se que há alternativas eficientes que podem ocasionar uma melhora na adesão ao tratamento e fácil.

Palavras-chave: HIV; sistemas de liberação de fármacos; antirretrovirais; via oral; pré-exposição

ABSTRACT

HIV corresponds to the English acronym used to name the human immunodeficiency virus, which causes AIDS, a disease characterized by attacking the immune system, which is responsible for defending the body against pathogenic agents. HIV became a worldwide epidemic that killed thousands of people and is still a global problem. The current traditional therapy used to treat this pathogenesis is oral therapy, with a combination of at least two drugs used daily. However, this form of treatment presents adversities, such as: high daily doses with high toxicity that lead to many side effects and end up making it difficult for the patient to adhere to the treatment. To solve this problem, improved toxicity profiles of antiretrovirals have been studied in combination with different drug delivery systems, with the aim of helping to improve treatment, overcoming the challenge of frequent dosing, allowing control and sustaining the delivery of these drugs. and, consequently, facilitating adherence to treatment. Thus, the present work aims to carry out an analysis of the impact of delivery systems for the treatment of HIV based on a bibliographical review carried out with specific keywords and pre-established inclusion criteria. The results showed that the different delivery systems used orally, transdermally, intradermally, intramuscularly and intravaginally, both for prevention and treatment, were satisfactory, being a viable alternative to HIV treatment, since they can reduce adverse effects, prolong the action of the drug in the body and, consequently, the therapeutic effect. However, these systems are still in the early stages of research and development, requiring further clinical studies to be manufactured and marketed by the pharmaceutical industry. Therefore, the objective of the work was achieved, since from the analyzed studies it was verified that there are efficient alternatives that can lead to an improvement in adherence to treatment and facilitate the therapy of seropositive patients and pre-exposure to HIV.

Keywords: HIV; drug delivery systems; antiretrovirals; orally; pre exposure

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Sistemas de liberação de fármacos	23
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Fármacos utilizados na terapia antirretroviral	19
Tabela 2- Sistemas de liberação para a via oral	28
Tabela 3- Sistemas de liberação para a via transdérmica	33
Tabela 4- Sistemas de liberação para a via intramuscular	34
Tabela 5- Sistemas de liberação para via transdérmica/intradérmica para prevenção do HIV	38
Tabela 6- Sistemas de liberação intravaginal para prevenção do HIV.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome Da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretrovirais
ART	Terapia Antirretroviral
ATZ	Atazanavir
AZT	Azidodimidina
CME	Concentração Mínima Efetiva
CTM	Abaixo da Concentração Tóxica Mínima
CYP3A	Citocromo P4503A
EFZ	efavirenz
GM3	Trisialotetrahexosylganglioside
GP-P	Glicoproteína P
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos
NLS	Nanopartículas Lipídicas Sólidas
NM	Nanômetros
MLS	Micropartículas Lipídicas Sólidas
MI-PC	Mistura Isotrópica Pré-Concentrada Supersaturada
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PLA	Policaprolactona
PLGA	Poliácido Lático-Coglicólico
PREP	Profilaxia Pré-Exposição
RTV	Ritonavir
SL	Sistema de Liberação
SLN	Sistemas de Liberação Nanoparticulados
SUS	Sistema Único de Saúde
TAF	Tenofovir Alafenamida
TARV	Terapia Antirretroviral

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3.1 O HIV	17
3.2 Aspectos farmacológicos e terapia	18
3.3 Limitações e inconvenientes da terapia.	20
3.4 Profilaxia Pré-exposição (PRE-P).....	21
3.5 Sistema de liberação de fármacos	22
3 METODOLOGIA	25
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1 O impacto do SL para terapia HIV para via oral.....	26
4.2 O impacto do SL para terapia HIV para viaS INJETÁVEIS: transdérmica / intradérmica para tratamento	32
4.3 O impacto do SL para terapia HIV para via intramuscular	34
4.4 O impacto dos SL para prevenção.....	35
4.4.1 – Via transdérmica/intradérmica para prevenção.....	36
4.4.2 – Via intravaginal para prevenção.....	39
4.5 O impacto do SL para terapia do HIV	44
5 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma síndrome clínica causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), foram relatados em 1981. Desde então, o HIV ceifou aproximadamente 36 milhões de vidas e estima-se que no final de 2020 havia 37,7 milhões de pessoas vivendo com HIV, 25,4 milhões das quais concentradas na África Subsaariana, mas apenas 27,5 milhões de pessoas estão recebendo terapia antirretroviral (TARV) (WINKLER et al., 2021; ZANUTTO et al., 2022).

Atualmente, estima-se que haja 1,5 milhão de novas infecções por HIV a cada ano e, somente em 2020, aproximadamente 680.000 mortes foram atribuídas a doenças relacionadas ao HIV. As estratégias atuais da TARV podem ser de elevado custo, o que limita o acesso à TARV para aqueles que vivem em áreas de baixa e média renda na região da África Subsaariana. Além disso, nesta região, a disponibilidade de profissionais de saúde treinados para a aplicação do tratamento parenteral necessário para a TARV em sua forma atual, é baixa, o que impacta negativamente na taxa de sucesso do tratamento (ZANUTTO et al., 2022)

Para que a terapia com esses antirretrovirais (ARV) seja bem-sucedida são necessárias dosagens frequentes desses medicamentos, que podem levar à redução da adesão, resistência e, conseqüentemente, ocasionar uma falha no tratamento. Perfis de toxicidade melhorados de ARV vem sendo estudados quando combinados à sistemas de liberação diferentes, com o objetivo de auxiliar na melhoria do tratamento. O uso de sistemas de entrega responsivos a estímulos oferece uma oportunidade de superar o desafio da dosagem frequente, controlando ou sustentando a entrega desses fármacos, conseqüentemente facilitando a adesão ao tratamento (WITIKA et al., 2021).

A introdução de novos sistemas de liberação para a ARV é uma estratégia bastante promissora para o tratamento do HIV, uma vez que eles podem proteger o fármaco, modificar sua farmacocinética, reduzir sua toxicidade, além de melhorar sua biodisponibilidade no organismo (ABO-ZEID et al., 2018).

Sistemas de liberação mais avançados, como: os nanotecnológicos e filmes são os que mais vem sendo estudados e desenvolvidos para que possam auxiliar no tratamento medicamentoso da terapia anti-HIV. Têm-se na literatura, também, trabalhos desenvolvidos que utilizam adesivos transdérmicos e hidrogéis. Esses

novos sistemas de liberação vêm demonstrando resultados promissores para auxiliar na terapia antirretroviral (DART et al., 2022; JIANG et al., 2020; KARAKUCUK et al., 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto efetivo dos diversos sistemas de liberação, que estão em análises iniciais de pré-formulações, para a terapia anti-HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os principais avanços sobre sistemas de liberação direcionados para a via oral contendo fármacos antirretrovirais;
- Avaliar os principais avanços sobre sistemas de liberação direcionados para a via transdérmica/intradérmica e intramuscular contendo fármacos antiretrovirais;
- Avaliar o impacto da aplicação dos sistemas de liberação para prevenção e pré-exposição ao HIV;
- Avaliar o impacto da aplicação dos sistemas de liberação para prevenção e pré-exposição ao HIV pela via intravaginal.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 O HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) constitui uma das doenças infecciosas graves que desafiam a saúde pública globalmente, já que cerca de 37,7 milhões de pessoas foram infectadas até 2020. De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentado no ano de 2020, cerca de 1,5 milhão de novos casos apareceram e 0,68 milhão de pessoas perderam a vida (DANTAS et al., 2022; RANA et al., 2022).

Essa síndrome corresponde a uma doença infecciosa que ocasionou uma complexa e dinâmica epidemia, caracterizada por profundas mudanças ao longo do tempo, sobretudo, no referente às categorias de exposição e evolução de uma série de respostas políticas e sociais, para prevenção, controle e tratamento da doença. Nesta enfermidade, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) enfraquece o sistema imunológico e passa a residir em diversos órgãos e sistemas do corpo humano, como: sistema nervoso central, sistema linfático, baço, fígado, pulmões e trato genital e células como macrófagos, linfócitos CD4 +, entre outros (CUNHA et al., 2021; RANA et al., 2022).

Intervenções como aconselhamento sobre AIDS, ferramentas educacionais e terapia com drogas antirretrovirais contribuíram para transformar a infecção pelo HIV de uma doença fatal para uma doença infecciosa crônica controlável. Foi relatado que cerca de 73% do total de pessoas recebe a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa- *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART). A administração de HAART em pacientes infectados, entre 2000 e 2019, reduziu em 51% as mortes relacionadas ao HIV, segundo a OMS (VITRY et al., 2020).

A epidemia do HIV, no Brasil, apresentou mudanças significativas com um decaimento na taxa de infectados. Isso ocorre não somente devido as terapias antirretrovirais, que tiveram um impacto muito grande na contenção da progressão acelerada da doença, mas também por conta da profilaxia para evitar a transmissão vertical, principalmente, além do controle rigoroso em bancos de sangue, informações sobre o HIV e distribuição gratuita dos medicamentos e preservativos (DIAS et al., 2021).

3.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TERAPIA

Desde o princípio da epidemia da AIDS, em meados dos anos 1980 até a atualidade, tem sido realizados inúmeros estudos para proporcionar uma melhor qualidade de vida para as pessoas que vivem com HIV. Entre essas ações pode-se destacar a distribuição universal de medicamentos, valendo ressaltar que o Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a adotar tal medida (COUTINHO et al., 2018).

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para manejo da infecção pelo HIV indica a escolha de prescrições por meio de esquemas terapêuticos, constituídos por combinações de mais de um fármaco antirretrovirais, dispostos em diferentes linhas de tratamento. O sucesso terapêutico, que é alcançado por esses esquemas, proporciona uma redução do número de cópias virais, o aumento do número de linfócitos TCD4+ e, conseqüentemente, a restauração da imunidade (BROJAN et al., 2020).

A terapia atualmente utilizada classifica-se em cinco categorias (tabela 1); Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, inibidores de fusão, inibidores da integrase inibidores de protease e inibidores de entrada. Essas classificações foram estabelecidas de acordo com o Ministério da Saúde, 2023. Esses medicamentos são usados para tratamento, e alguns também são licenciados para uso preventivo como uma medida de profilaxia pré-exposição (PrEP) (TEKKO et al., 2022).

Tabela 1- Fármacos utilizados na terapia antirretroviral

Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Inibidores de Protease
Abacavir (ABC)	Atazanavir (ATV)
Didanosina (ddI)	Darunavir (DRV)
Lamivudina (3TC)	Fosamprenavir (FPV)
Tenofovir (TDF)	Lopinavir (LPV)
Zidovudina (AZT)	Nelfinavir (NFV)
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Ritonavir (RTV)
Efavirenz (EFZ)	Saquinavir (SQV)
Nevirapina (NVP)	Tipranavir (TPV)
Etravirina (ETR)	
Inibidores de fusão	Inibidores de Entrada
Enfuvirtida (T20)	Maraviroc (MRV)
Inibidores da Integrase	
Dolutegravir (DTG) - Distribuído na Rede Pública a partir de Março/17	
Raltegravir (RAL)	

Fonte: Autoria própria, 2023.

Para as medidas contra o HIV serem eficazes faz-se necessário utilizar pelo menos três antirretrovirais combinados, sendo dois medicamentos de classes diferentes, que poderão ser combinados em um só comprimido. A primeira linha de tratamento consiste no esquema terapêutico prescrito logo após o diagnóstico. Caso não haja sucesso na supressão viral e restauração da imunidade, a segunda linha deve ser prescrita, e assim por diante (BROJAN et al., 2020).

Desde 2019 é recomendado o uso de Dolutegravir como tratamento preferencial de primeira e segunda linha para todos os grupos populacionais, pois ele é o mais eficaz, fácil de administrar e apresenta menos efeitos colaterais do que as outras drogas que são utilizadas atualmente (Organização Mundial da Saúde, 2021).

Em termos epidemiológicos, o HIV-2 permanece em grande parte confinado à África Ocidental, enquanto o HIV-1 se estende por todo o mundo. Clinicamente, os indivíduos infectados pelo HIV-2 permanecem sendo não-progressores de longo prazo, enquanto a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV-1 progridem. As cargas virais plasmáticas são consistentemente mais baixas no HIV-2, assim como os níveis médios de ativação imune (NYAMWEYA et al., 2013).

Além disso, os esquemas iniciais de terapia são diferentes para o HIV-1 e HIV-2, pois o vírus HIV-2 é naturalmente resistente a vários medicamentos que são amplamente utilizados para o tratamento do HIV-1 (MAGALHÃES et al., 2019). Desde janeiro de 2017, o esquema de primeira linha para o TARV do HIV-1 no Brasil Tenofovir/Lamivudina + Dolutegravir. Já o esquema inicial de tratamento para o HIV-2 é: Tenofovir /Lamivudina + Darunavir/ritonavir (RAPIDA et al., 2018). Os comprimidos podem ser ingeridos no horário de preferência do paciente, sempre no mesmo horário e com ou sem alimentos (DE MELO et al., 2013; RAPIDA et al., 2018)

É evidente a eficácia terapêutica, principalmente, após a introdução do conceito da HAART, que corresponde a combinação dos inibidores de protease e transcriptase reversa, sendo altamente efetiva na redução da carga viral plasmática de RNA-HIV-1 para níveis indetectáveis (DE MELO et al., 2013).

Apesar da terapia antirretroviral (ART) ser eficiente para tratar a infecção pelo HIV, ainda há barreiras, como: a reduzida solubilidade e absorção dos fármacos pela via oral e o fato de ainda não existir vacina ou cura eficaz (BAPTISTA et al., 2018). Entretanto, existem diversos estudos em andamento sobre vacinas que utilizam variados sistemas de liberação, como os trabalhos desenvolvidos por: (DAMM et al., 2022; LI et al., 2021; PARK et al., 2021).

3.3 LIMITAÇÕES E INCONVENIENTES DA TERAPIA.

Atualmente encontram-se disponíveis no mercado farmacêutico medicamentos antirretrovirais que apresentam forma farmacêutica tradicional. São vários os motivos que fazem esses tratamentos tornarem-se de difícil adesão, alguns que podem ser citados são: o fato desses medicamentos apresentarem doses diárias que dificultam a manutenção cotidiana, pois a grande maioria dos pacientes precisam tomar de um a quatro comprimidos por dia, podendo ser ainda maior essa quantidade (BACHIE et al., 2018).

Foram relatados em alguns estudos em que o número total de comprimidos ingeridos pode aumentar a taxa de adesão inadequada ou a falta dela em 12% a cada 10 comprimidos. Já em relação a posologia observa-se uma variação de uma a três vezes ao dia, prevalecendo pacientes que precisam tomar as doses diárias das medicações, pelo menos, duas vezes ao dia (GÓIS ET AL., 2020).

Assim, pode-se observar que a adesão está diretamente relacionada ao número de comprimidos tomados diariamente e a utilização de esquemas terapêuticos simples e adequados. Além disso, a rotina cotidiana do paciente apresenta grande significância para minimizar a adesão inadequada. Diante disso, faz-se necessário adequar a posologia dos comprimidos, sempre que possível, a rotina de cada paciente, especialmente em países mais pobres (BACHIE et al., 2018).

A Terapia Antirretroviral também apresenta um elevado índice de toxicidade e efeitos colaterais que dificultam a adesão correta e contínua do tratamento para conter a carga viral. Efeitos adversos, como: náuseas, dor de cabeça, tontura, dor no estômago, são comumente relatados por pacientes que aderem a terapia adequada (DART et al., 2022).

Dados recentes da OMS demonstraram um número cada vez maior de países com pacientes que estão resistindo ao uso dos medicamentos para HIV, cerca de 10% de resistência pré-tratamento à classe dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) e as pessoas que tiveram exposição anterior a medicamentos antirretrovirais têm três vezes mais probabilidade de demonstrar resistência aos ITRNN (Organização Mundial da Saúde, 2021)

Esse fato demonstra a necessidade de acelerar a transição para tratamentos que contém dolutegravir em países que continuam usando a terapia antirretroviral baseada em ITRNN. Pois, desde 2019, a OMS recomenda o uso de dolutegravir como tratamento preferencial de primeira e segunda linha para todos os grupos populacionais. Ele apresenta uma maior eficácia, é de fácil administração, além de ter menos efeitos colaterais em relação as outras drogas em uso na atualidade (GÓIS ET AL., 2020; Organização Mundial da Saúde, 2021).

3.4 PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PRE-P)

A Profilaxia Pré-Exposição utilizada para o HIV corresponde a uma prevenção baseada no uso de antirretrovirais para diminuir o risco de adquirir a infecção pelo vírus. Essa prevenção é indicada para indivíduos não infectados, mas que apresentam uma alta probabilidade de infecção. Essa tática vem se mostrando bastante eficaz e segura em pessoas com risco aumentado de adquirir a infecção. Por isso, em 2012, a organização mundial de saúde (OMS), pela primeira vez,

recomendou a utilização da PrEP na prevenção da infecção por HIV (MORAIS et al., 2019).

A PrEP trata-se da administração sistêmica de ARV em pessoas não infectadas pelo HIV para prevenir a infecção. Pode ser uma estratégia eficaz, mas é altamente dependente da adesão ao medicamento e penetração nos tecidos. Além disso, a PrEP administrada sistemicamente pode ter efeitos colaterais significativos e toxicidades de longo prazo. Assim, um dos principais objetivos na pesquisa de prevenção do HIV é direcionar a administração de medicamentos para melhorar a eficácia e, ao mesmo tempo, reduzir a toxicidade potencial (FULCHER et al., 2019).

A indicação para o uso da PrEP baseia-se na associação de medicamentos antirretrovirais, por pessoas que não estão infectadas com HIV, para reduzir os riscos de contágio que ocorre por meio de relações sexuais (FILHO et al., 2018).

Esses medicamentos agem bloqueando o ciclo de multiplicação do vírus, impedindo assim a sua infecção no organismo humano. A partir dos anos 2000, pesquisas clínicas começaram a se empenhar no desenvolvimento de estratégias adicionais de prevenção, capazes de reduzir de maneira eficaz a transmissão do HIV entre aqueles que não estavam protegidos apenas com o preservativo (HOAGLAND et al., 2016).

Entretanto, a atual PrEP que utiliza medicamentos antirretrovirais orais é eficaz na prevenção da transmissão do HIV apenas quando os indivíduos aderem ao regime de dosagem de, pelo menos, duas vezes ao dia (PONS-FAUDOA et al., 2021).

Esse regime de uso causa muitos efeitos colaterais nos pacientes, pois os ARV são bastante tóxicos, podendo causar enjoos, tontura, dores na barriga, entre outros sintomas. Para solucionar esse problema, diversos sistemas de entrega de Longa Ação (LA) estão em desenvolvimento para melhorar a adesão à PrEP (LACERDA et al., 2019; PARKER et al., 2019; PONS-FAUDOA et al., 2021).

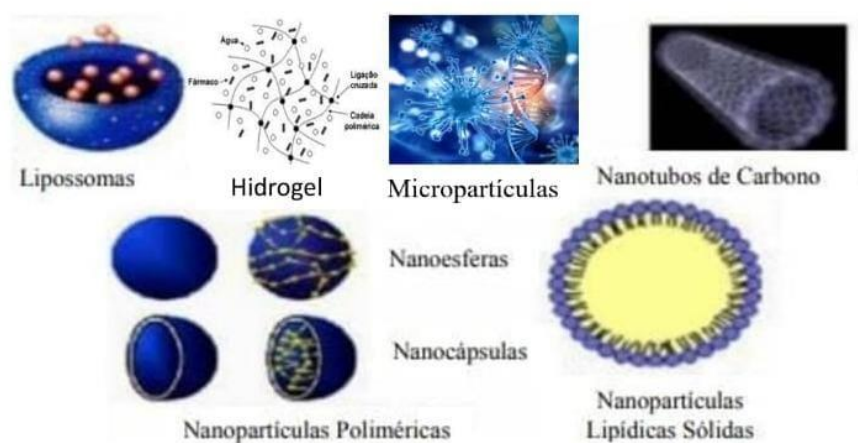
3.5 SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os sistemas de liberação de drogas correspondem a uma variedade de soluções formuladas para melhorar a biocompatibilidade da droga em células e tecidos, aumentando a absorção intracelular, mantendo a estabilidade da droga e facilitando a sua biodistribuição para as células ou tecidos alvo sem ocasionar danos as células adjacentes (Manan et al., 2023). Entretanto, para que os sistemas de

liberação possam agir, a concentração de fármaco deve permanecer acima da concentração mínima efetiva (CME) e abaixo da concentração tóxica mínima (CTM), ou seja, deve estar no intervalo conhecido como “faixa terapêutica” (ALLEN et al., 2013).

Existem diversos tipos de sistemas de liberação de fármacos, como: nano e micropartículas, nanosuspensões, hidrogel, implantes biodegradáveis, filmes e lipossomas (figura 1). Esses sistemas são produzidos a partir de materiais, como: polímeros naturais, polímeros sintéticos e lipídeos (BHARDWAJ et al., 2022; KARAKUCUK et al., 2019; ZANUTTO et al., 2022; TEKKO et al., 2022; LI et al., 2019; ILLANA et al., 2022; BATISTA et al. 2007).

Figura 1- sistemas de liberação de fármacos



Fonte: Adaptado de BROCHADO, 2013

Materiais veiculadores de fármacos como esses podem ser aplicados para o tratamento de diversas doenças, como: HIV, câncer, infecções, entre outras patologias. Tem-se como exemplo: as nano-suspensões, essas são formulações com atividade farmacológica e podem ser compostas a partir de: tensoativos, como o tween, e polímeros, como as gomas, utilizados para estabilizarem as formulações e o fármaco 100% puro. O tamanho dessas nanopartículas deve estar abaixo de 1000 nm e acima de 100 nm. Além disso, apresentam uma absorção melhorada de fármacos devido a presença de nanocristais que proporcionam uma maior biodisponibilidade,

além de aumentarem a solubilidade de saturação cinética e, portanto, a velocidade de dissolução do fármaco (ZARAKUKAK et al., 2019).

Esses sistemas, apresentados na figura 1, vêm ganhando grande destaque nas últimas décadas, principalmente, devido ao fato de: apresentarem uma elevada manutenção do fármaco nos níveis sanguíneos, reduzirem efeitos colaterais e melhorarem a adesão do paciente ao tratamento, pois fármacos de meia-vida curta requerem a administração de várias doses ao longo do dia, três ou mais vezes, interferindo negativamente na relação inversa que existe entre a frequência de administração e a adesão do paciente ao tratamento (ALLEN et al., 2011).

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de avaliar o impacto dos de sistemas de liberação para o tratamento do HIV. Para tal, foram realizadas buscas nas plataformas “*Web of Science*” e “*Scopus*”.

As palavras-chaves utilizadas foram ("HIV" AND "dosage forms" or "delivery system" or "drug delivery" or "nano"). Para selecionar os artigos que foram utilizados na pesquisa, foram usados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais que tratam sobre o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para o tratamento do HIV. Foram excluídos os artigos de revisão. Além disso, foram inclusos apenas artigos dos anos de 2019 a 2023.

A análise dos sistemas de liberação foi dividida a partir da via de administração, sendo encontrados 697 artigos nacionais e internacionais. Desses artigos obtidos 85 foram incluídos, a partir da análise detalhada dos títulos e resumos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante os vários problemas de adesão e elevada toxicidade relacionados com a terapia tradicional, veículos de entrega mais avançados vêm sendo estudados e desenvolvidos. Esses veículos correspondem aos novos sistemas de liberação que podem potencialmente superar esses problemas, reduzindo os requisitos de manutenção, aceitabilidade do tratamento e aumentando significativamente o acesso a esses medicamentos (DART et al., 2022).

Nos tópicos a seguir, serão abordados o impacto dos sistemas de liberação para cada uma das vias de administração.

4.1 O IMPACTO DO SL PARA TERAPIA HIV PARA VIA ORAL

Atualmente a via oral é a mais utilizada para administração de ARV. Desde 1996, no Brasil, todos os medicamentos ARV são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa classe de medicamentos foi informalmente denominada de “coquetel” de tratamento para HIV e, desde 2013, garante o tratamento às pessoas que convivem com essa patologia, independente da carga viral (RACHID et al., 2017).

Esse tratamento funciona da seguinte forma: a pessoa infectada deve tomar os comprimidos receitados nos horários corretos, de preferência manter uma boa alimentação, praticar atividade física, comparecer ao serviço de saúde para realizar o seu acompanhamento por meio de exames feitos mensal ou trimestralmente (GRUPO DE INCENTIVO À VIDA, 2023).

Entretanto, o uso dessas medicações, além de exigir uma boa disciplina para que o medicamento possa fazer seu devido efeito, essa classe farmacológica geralmente apresenta alguns efeitos colaterais, como: diarreia, distúrbios gastrintestinais (como vômitos e náuseas), rash (manchas vermelhas de alergia na pele) e lipodistrofia. Tais efeitos são resultado, principalmente, dos efeitos de primeira passagem farmacológica dessa classe medicamentosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; RACHID et al., 2017).

A necessidade de ingerir o medicamento conforme a posologia mais de uma vez ao dia dificulta bastante a adesão dos pacientes a esse tratamento. Isso decorre

das quantidades insuficientes da concentração de fármaco no local do reservatório, o que pode aumentar as chances de mutações virais e resistência ao fármaco. Mediante essas razões, a terapia oral atual carece de oferecer a erradicação completa do vírus do organismo hospedeiro (DART et al., 2022; GRUPO DE INCENTIVO À VIDA, 2023).

Classes de ARV por via oral, como: os inibidores seletivos das poliproteínas Gag e Gag-Pol virais em células infectadas pelo HIV-1 para evitar a formação de vírus maduro, são amplamente utilizados em associação a outros medicamentos. Entretanto, esses medicamentos geralmente correspondem a bases fracas que exibem solubilidade dependente do pH na faixa de pH fisiológico (FERREIRA et al., 2010; SETHI et al., 2023).

Logo, essa classe acaba apresentando uma baixa biodisponibilidade oral (60%) potencialmente devido à essa baixa solubilidade, podendo diminuir ainda mais quando agentes redutores de ácido são coadministrados junto a esse medicamento (são bastante utilizados para reduzir efeitos secundários colaterais do coquetel, como: azia e dor no estômago (SETHI et al., 2023).

Para aumentar a biodisponibilidade oral dessa classe de ARV, eles geralmente são administrados com inibidores do e-fluxo da glicoproteína P (gp-P) em baixa dose. Apesar do aumento na biodisponibilidade oral, ainda assim, essa classe possui acesso deficiente aos vasos linfáticos que atuam como um santuário viral para a infecção persistente pelo HIV. Para contornar as limitações acima mencionadas, várias novas formulações foram relatadas, tais como: sistemas de Liberação Nanoparticulados (SLN) com Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) e transportadores lipídicos nanoestruturados (SRIVASTAVA et al., 2022; SETHI et al., 2023).

Tabela 2- Sistemas de liberação para a via oral

Tipo de Sistema de Liberação	Fármaco	Resultados	Referência
Nanopartículas de ouro	azidotimidina	Observou-se que a introdução de ouro aumenta a eficiência do quimiossensor ao reduzir o limite de detecção para 6 nM. Além disso, foram avaliadas as sondas desenvolvidas para amostragem em tempo real determinando quantitativamente a concentração de Zidovudina ou Azidotimidina (AZT) na amostra farmacêutica e concluiu-se que a concentração de AZT medida quantitativamente pelo sensor era a mesma descrita nos comprimidos.	Bhardwaj et al., 2022
Micropartículas lipídicas sólidas	zidovudina	A formulação foi considerada excelente com máxima sustentabilidade na liberação do fármaco, Além de manter um ótimo índice terapêutico. A formulação foi considerada estável sob condições de estresse.	Sathyamoorthy et al., 2022
Nanopartículas lipídicas sólidas	Efavirenz (EFZ)	Os resultados determinaram que a formulação de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de (EFZ) desenvolvida exibiu uma atividade antiviral promissora para tratar o HIV e tem grande potencial para aumentar a biodisponibilidade oral do EFZ.	Srivastava et al., 2022
Nanopartículas poliméricas revestidas com lipídios	Rilpivirina (RPV) e cabotegravir (CAB)	Neste estudo, demonstramos o co-encapsulamento bem-sucedido de RPV e CAB em nanopartículas de policaprolactona (PLA) e Políácido Lático-Coglicólico (PLGA) revestidos com lipídios que mimetizam Trisialotetrahexosylganglioside (GM3).	Eshaghi ET AL, 2022
Mistura Isotrópica Pré-Concentrada Supersaturada (MI-PC) à base de Succinato de Acetato de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC-AS)	Atazanavir	A presente investigação sugeriu a influência de HPMC-AS e Mistura Isotrópica (MI) na melhoria dos atributos biofarmacêuticos do Atazanavir (ATZ). Além disso, a tecnologia de formulação estratégica empregada nesta investigação pode ser utilizada para outras drogas antirretrovirais semelhantes para o tratamento da AIDS.	Sethi Et al., 2022
Nanopartículas de prata	Tenofovir	Este estudo mostrou um impacto benéfico das nanopartículas de ouro de tenofovir no sistema antioxidante testicular, citotoxinas anti-inflamatórias e cito-arquitetura testicular	Olojede et al., 2022

Dispersão sólida seca por pulverização	Nevirapina	A dispersão sólida de nevirapina otimizada mostrou uma melhora significativa na eficiência de dissolução em comparação com os comprimidos de nevirapina simples.	Mahajan et al., 2021
nanopartículas lipídicas sólidas	efavirenz	O presente trabalho ilustra que nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com efavirenz foram preparadas com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade e proteção de drogas devido ao conteúdo lipídico biocompatível. Estudos farmacocinéticos in vivo exibiram aumento de 5,41 vezes na concentração plasmática máxima.	Gupta, et al., 2021
nanobiopolímero carregado negativamente	Lamivudina e efavirenz	Os nanofármacos conjugados com seus carreadores são candidatos mais adequados do que os fármacos originais e mesmo os carregados no carreador. Portanto, é interessante a aplicação de melhores carreadores e o uso simultâneo de vários nanofármacos para produzir medicamentos eficazes e aplicáveis, a fim de atingir doses que resultem em menor toxicidade com maior poder inibitório contra a replicação do HIV.	Pargoo et al., 2021
nanopartículas poliméricas à base de quitosana	dolutegravir	Este trabalho de pesquisa evidenciou a conversão de uma molécula antirretroviral em um sistema nanoparticulado com maior dissolução e efeitos tóxicos mínimos, encapsulando-o dentro de um <u>biopolímero</u> . Essa nanoformulação à base de quitosana em forma de pó seria altamente compatível como mistura leite/alimento para pacientes pediátricos com HIV devido à menor dificuldade de consumo do medicamento antirretroviral, sem comprometer sua eficácia terapêutica.	Darshini et al., 2021
nanocápsulas biodegradáveis de PLGA embutidas em micropartículas	lopinavir	Os resultados obtidos em estudos com ratos mostraram uma biodisponibilidade duas vezes maior do lopinavir após a administração oral da formulação ideal do que o Kaletra, que é o medicamento comercializado, mostrando que, quando aprisionado adequadamente, o lopinavir pode ser efetivamente protegido da degradação do Citocromo P4503A (CYP3A) no intestino, bem como no fígado após a absorção sistêmica.	Nassar et al., 2019
Nanopartículas sólidas	Marovic	Os SLN mais bem-sucedidos, altamente carregados de drogas e dispersíveis em água identificados neste estudo requerem mais trabalho para traduzir processos escalonáveis, como secagem por pulverização, que são necessários para estabelecer candidatos clínicos com potencial para avaliação humana	Savage et al., 2019

Nanosuspensão	Ritonavir	Como o Ritonavir (RTV) é usado comercialmente associado à alimentação, o aumento da biodisponibilidade e a melhoria das propriedades farmacocinéticas do RTV sugerem que a formulação de nanosuspensão do RTV pode ser usada para melhorar a biodisponibilidade oral do medicamento na condição de alimentação	Karakucuk et al., 2019
---------------	-----------	--	------------------------

Fonte: Autoria própria, 2023

Legenda: ATZ: Atazanavir; AZT: Azidodimidina; CYP3A: Citocromo P4503A; GM3: Trisialotetrahexosylganglioside; MI-PC: Mistura Isotrópica Pré-Concentrada Supersaturada; NLS; Nanopartículas Lipídicas sólidas; PLA: policaprolactona; PLGA: Políácido Lático-Coglicólico;; RTV: Ritonavir; SLN; Sistemas de Liberação Nanoparticulados..

O uso da nanotecnologia para a entrega de fármacos direcionados ao tratamento anti-HIV vem apresentando resultados promissores devido ao potencial desses sistemas para auxiliar na distribuição, retenção e entrega específica de medicamentos nos locais de infecção (FULCHER et al., 2019).

Novos sistemas de liberação nanotecnológicos também se tornaram frequentes para solucionar os problemas dos fármacos de baixa solubilidade em água. Entre os sistemas nanotecnológicos de liberação de fármacos, destacam-se: as nanosuspensões, nanopartículas de ouro, micropartículas lipídicas sólidas, nanopartículas lipídicas sólidas, entre outros (LOPES et al., 2005; KARAKUCUK et al., 2019; SATHYAMOORTHY et al., 2022; SRIVASTAVA et al., 2022).

Um exemplo desses sistemas de liberação é o estudo realizado em 2022, no qual foram desenvolvidas micropartículas lipídicas sólidas (MLS) com o objetivo de sustentar a liberação do fármaco zidovudina, reduzindo seu metabolismo hepático e garantindo a biodisponibilidade ideal. Os resultados desse estudo determinaram que as micropartículas apresentaram tamanho médio ideal, boa eficiência de aprisionamento variando entre 46,92% e 58,39%, com uma boa liberação da zidovudina do sistema de liberação microparticulado ao final de 24 horas, variando entre 70,47% e 100%. Foi evidenciado ainda que 80% da liberação do fármaco necessária para obter a concentração terapêutica ideal foi alcançada pela SLM. Portanto, a formulação de MLS foi considerada com uma excelente sustentabilidade na liberação do fármaco, além de manter um ótimo índice terapêutico (SATHYAMOORTHY et al., 2022).

Um outro exemplo de estudo promissor, que também foi desenvolvido em 2022, é o trabalho de Srivastava. Nesse projeto foi analisada a eficiência das nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com efavirenz (EFZ) para administração oral, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade do fármaco no organismo, pois esse é caracterizado por apresentar baixa solubilidade em água. As nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com o EFZ que foram obtidas demonstraram bons resultados, devido ao fato do fármaco apresentar uma eficiência de encapsulamento de 60,41% e o estudo de liberação *in vitro* demonstrar 88,2% de liberação do fármaco. Esses resultados determinaram que essas formulações exibiram uma atividade antiviral promissora para tratar o HIV e tem potencial para aumentar a biodisponibilidade oral desse fármaco (SRIVASTAVA et al., 2022).

Portanto, pôde-se observar que os novos sistemas de liberação demonstram resultados satisfatórios e podem trazer reais benefícios para melhorar o tratamento do HIV. Entretanto, ainda estão em fases iniciais de pesquisa e desenvolvimento, exigindo a realização de mais estudos *in vitro* e *in vivo* para que possam ser testados em humanos e fabricados, com a devida segurança e eficácia, pelas indústrias farmacêuticas (CRUCHO et al., 2017).

4.2 O IMPACTO DO SL PARA TERAPIA HIV PARA VIAS INJETÁVEIS: TRANSDÉRMICA / INTRADÉRMICA PARA TRATAMENTO

A via transdérmica oferece uma administração de medicamentos minimamente invasiva e indolor. Dispositivos desenvolvidos para esta via são projetados para serem autoadministrados e autodesabilitáveis, evitando a geração de resíduos perfurocortantes contaminados (ZANUTTO et al., 2022).

Essa via permite que o medicamento seja administrado rente à pele, no qual pode atravessar as células que formam a pele lentamente e de forma constante, durante muitas horas ou por dia. Como resultado, o fármaco pode atingir os capilares sanguíneos e, conseqüentemente, ser distribuído pelo corpo (TAVARES et al., 2022)

Um exemplo de formulação transdérmica promissora são os adesivos transdérmicos que podem ser verificados na tabela 3. Os adesivos são úteis no caso de medicamentos que o organismo elimina com rapidez, pois, se os mesmos fossem administrados de outra forma, deveriam ser reaplicados frequentemente. Entretanto, algumas limitações desse tipo de sistema são: o fluxo que o medicamento pode atravessar a pele e a possibilidade de irritá-la, devendo ser analisados com cautela (JIANG et al., 2020).

Já a vantagem da via transdérmica para o tratamento do HIV em relação as demais vias é justamente a sua administração, a qual pode ser mais vantajosa para a adesão a longo prazo do tratamento, pois ela oferece uma administração sustentada do medicamento, é de fácil aplicação e oferece uma frequência reduzida de administração. Alguns trabalhos atualizados abordam sistemas de liberação que funcionam por meio dessa via, entretanto as pesquisas são mais voltadas para via ser utilizada como PrEP para o HIV (JIANG et al. 2020; PURI et al., 2019).

O trabalho de Silva et al., 2019 relata o desenvolvimento de adesivos do pró-fármaco tenofovir alafenamida (TAF) que foi formulado com foco na exploração de

novos sistemas de administração de medicamentos para a prevenção do HIV, uma formulação eficaz de ação intermediária, com a suspensão transdérmica de TAF. Sua administração uma vez por semana foi estudada por ser uma alternativa atraente em comparação aos implantes biodegradáveis de longa ação, pois esses implantes podem ser impraticáveis para uma interrupção imediata da administração em caso de eventos adversos (PURI et al., 2019).

A entrega transdérmica uma vez por semana de TAF usando um dispositivo transdérmico apresenta diversas vantagens sobre a ingestão diária de pílulas e até mesmo implantes de longa duração, pois não são invasivos, são livres do efeito de primeira passagem hepática no metabolismo e são controlados pelo usuário. Juntos, esses atributos têm o potencial de melhorar a adesão do usuário, especialmente para usuários que podem estar interessados em dosagem sob demanda ou que podem não se sentir confortáveis em receber um implante de ação mais longa que requer inserção cirúrgica e remoção de um profissional de saúde (PURI et al., 2019; TAVARES et al., 2022).

Já a via Intradérmica corresponde a uma via de aplicação rente à pele, entre a derme e a epiderme, com o uso de uma agulha que não chega a camadas profundas. Geralmente ela é aplicada no músculo deltóide do braço. Alguns estudos já vem sendo realizados sobre essa via e trazem diferentes sistemas de liberação que são utilizados como prevenção do HIV. A pesquisa de artigos não encontrou artigos dessa via que trabalhem com fármacos para tratamento do HIV, até o momento (RAJOLI et al., 2019; TEKKO et al., 2022; ZANUTTO et al., 2022).

Tabela 3- Sistemas de liberação para a via transdérmica

Tipo de Sistema de Liberação	Fármaco	Considerações	Referência
Curativos adesivos de acrilato e suspensão	Tenofovir Alafenamida (TAF)	O design otimizado do adesivo de suspensão à base de silicone alcançou com sucesso o perfil de liberação e duração alvo para o TAF e foi considerado adequado para a dosagem semanal do medicamento. Mais estudos estão em andamento para caracterizar seus perfis de segurança e farmacocinética in vivo.	PURI et al., 2019

Fonte: Autoria própria, 2022

Legenda: TAF: Tenofovir Alafenamida

A partir do exposto pode-se observar que as vias transdérmicas e intradérmicas são alternativas interessantes para administração de antirretrovirais. Entretanto os estudos dessas vias são mais voltados para administração de fármacos com atividade profilática para o HIV, não apresentando muitos estudos em desenvolvimento relacionados ao tratamento do HIV por meio dessas vias (JIANG et al. 2020; PURI et al., 2019; RAJOLI et al., 2019; TAVARES et al., 2022; TEKKO et al., 2022; ZANUTTO et al., 2022).

4.3 O IMPACTO DO SL PARA TERAPIA HIV PARA VIA INTRAMUSCULAR

A via intramuscular corresponde a um meio que aplica os medicamentos diretamente no tecido muscular. Depois da via endovenosa, essa é a via que promove a absorção mais rápida. Ela é uma boa alternativa para administração de medicamentos que seriam irritantes ao trato intestinal ou ao tecido subcutâneo. Entretanto, pode ser bastante dolorosa por penetrar profundamente nas fibras sensitivas da camada muscular. Além disso, a administração não é tão simples e necessita de um profissional habilitado para manuseá-la (PEREIRA et al., 2020).

Dessa forma para administrar os antirretrovirais por meio dessa via torna-se pouco viável. Entretanto, as pesquisas e estudos desenvolvidos para administração de ART através dela são voltados para aplicação de vacinas e profilaxias para o HIV, logo não é uma via direcionada ao tratamento com antirretrovirais (WITIKA et al., 2021).

Tabela 4- Sistemas de liberação para a via intramuscular

Tipo de Sistema de Liberação	Fármaco	Considerações	Referência
Hidrogéis incorporados a nanocristais	Lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT)	Altos níveis de AZT e 3TC podem ser incorporados em um sistema de entrega responsivo ao estímulo obtido pela fabricação de nanocristais de 3TC e AZT e carregamento na base de gel termossensível. O uso de nanocristais demonstrou exibir alta capacidade de carga, com menor citotoxicidade associada. Além disso, a combinação de nanocristais é liberada da forma de dosagem responsiva ao estímulo por controle de dissolução do gel. Esta abordagem pode ser útil para o desenvolvimento de uma forma de dosagem que não	WITIKA et al., 2021

apenas forneça terapia de HIV com macrófagos e potencial de direcionamento cerebral, mas também mostre um perfil de toxicidade sistêmica potencialmente melhorado com a possibilidade de administração sustentada por um período de 168 horas.

Fonte: Autoria própria, 2023

Legenda: 3TC: Lamivudina; AZT: zidovudina

Os sistemas de liberação utilizados na terapia anti-HIV por meio da via intramuscular, como o trabalho desenvolvido por Witika em 2021, demonstraram resultados promissores com altos níveis de AZT e 3TC incorporados nos sistemas de entrega de nanocristais desses fármacos. O uso dos nanocristais demonstrou exibir uma alta capacidade de carga com menor citotoxicidade associada, como pode ser observado nas considerações da tabela 4 (WITIKA et al., 2021).

Logo, essa abordagem pode ser útil para o desenvolvimento de uma forma de dosagem que não apenas forneça terapia de HIV, mas também, mostre um perfil de toxicidade sistêmica potencialmente melhorado com a possibilidade de administração sustentada dos fármacos antirretrovirais. Apesar desses resultados serem positivos, é necessária a realização de mais pesquisas e desenvolvimentos sobre essa via e seus sistemas de liberação, pois foram realizados apenas estudos in situ (CRUCHO et al., 2017; WITIKA et al., 2021).

4.4 O IMPACTO DOS SL PARA PREVENÇÃO

A liberação sustentada de medicamentos antirretrovirais é atualmente uma estratégia promissora que vem apresentando bons resultados e estudos para a prevenção da transmissão sexual do HIV. A profilaxia pré-exposição ocorre a partir de agentes que agem bloqueando os estágios iniciais da infecção por HIV. Esses medicamentos podem ser liberados por sistemas, como: géis, cápsulas, comprimidos, filmes, anéis intravaginais, entre outros (MARTÍN et al., 2022).

Uma boa estratégia para incorporar os fármacos de prevenção na rotina do paciente é o desenvolvimento de medicamentos tópicos de autoadministração. O uso desses medicamentos com ação prolongada e capazes de administrar altas doses de fármaco no local alvo, com uma boa eficácia terapêutica e baixa toxicidade, podem aumentar a adesão do paciente ao uso de PREp e, consequentemente, reduzir o desenvolvimento de multirresistência aos antirretrovirais (TRAORE et al., 2021).

A seguir será abordado o impacto dos principais sistemas de liberação encontrados para prevenção do HIV e suas respectivas vias de administração.

4.4.1 – VIA TRANSDÉRMICA/INTRADÉRMICA PARA PREVENÇÃO

Os dispositivos transdérmicos e intradérmicos para prevenção do HIV vem sendo cada vez mais estudados e projetados devido as vantagens que essa via oferece, como: a facilidade de aplicação, pois esses dispositivos podem ser autoaplicáveis, podendo ocasionar uma melhoria na adesão a longo prazo dos pacientes que fazem uso da profilaxia, além de evitar a geração de resíduos perfuro-cortantes contaminados. Outra vantagem que essa via oferece é a entrega controlada e prolongada do fármaco no local de ação que pode durar por dias ou horas, reduzindo a necessidade de reaplicações do medicamento (TEKKO et al., 2022).

Essas formulações podem ser entregues no organismo a partir de diversos sistemas de liberação, sendo os principais encontrados: hidrogel, suspensão e adesivos de microagulhas, nos quais vem sendo aprimorados com o objetivo de prolongar a ação dos fármacos ARV no local de ação e, conseqüentemente, reduzir a quantidade de aplicações e efeitos adversos desses medicamentos (JIANG et al., 2020; RAJOLI et al., 2019; TEKKO et al., 2021; ZANUTTO et al., 2022).

Um estudo realizado em 2022 demonstrou a eficácia da combinação do antirretroviral cabotegravir sódico (CAB-Na) com o hidroxipropil- β -ciclodextrina para formular um reservatório de comprimido adequado e permitir uma entrega controlada do fármaco no local de ação. A entrega intradérmica dessa profilaxia para HIV foi alcançada ao longo de 24 horas em ratos *in vivo* e a farmacocinética da droga foi estudada nos 28 dias seguintes, revelando que o dispositivo formulado apresentou um perfil de entrega de longa ação. Assim, esse trabalho destacou o potencial dessa tecnologia para superar alguns problemas que são enfrentados pelos pacientes que fazem uso da PrEP para HIV, como: a necessidade de reaplicações diárias do medicamento para que ele continue ativo no organismo, o que ocasiona, geralmente, uma dificuldade de adesão à terapêutica pelos pacientes (ZANUTTO et al., 2022).

Já a via transdérmica apresentou um trabalho desenvolvido em 2020 que demonstrou a farmacocinética plasmática de um sistema de administração transdérmico de suspensão aplicado apenas uma vez por semana de TAF em ratos fêmeas. Essa via de administração pode ser vantajosa para a adesão a longo prazo,

pelo fato de, também, oferecer uma administração sustentada do medicamento e uma frequência de dosagem reduzida. Esse estudo *in vivo* demonstrou uma boa eficácia terapêutica, pois apresentou perfis farmacocinéticos sustentados no plasma e a distribuição do fármaco para o local de ação alvo. Além disso, apresentou reduzidos efeitos adversos no animal com uma adesão e tolerância da pele aceitáveis (JIANG et al., 2020).

Tabela 5- Sistemas de liberação para via transdérmica/intradérmica para prevenção do HIV

Tipo de Sistema de Liberação	Fármaco	Considerações	Referência
Hidrogel	Cabotegravir sódico (CAB-Na)	Este trabalho descreve, pela primeira vez, a liberação bem-sucedida de um fármaco anti-HIV pouco solúvel utilizando microarranjos formadores de hidrogel. Foi comprovado que a complexação de ciclodextrina solubiliza suficientemente o fármaco hidrofóbico CAB-Na para facilitar sua entrega transdérmica através dos canais aquosos de um microarranjo de hidrogel.	ZANUTTO et al., 2022
Suspensão	Tenofovir Alafenamida (TAF)	O sistema de entrega transdérmica de TAF uma vez por semana mostrou perfis farmacocinéticos sustentados no plasma e a distribuição de drogas para o local de ação alvo. A adesão da pele e a tolerância da administração transdérmica de suspensão de TAF foram aceitáveis, dado o modelo de rato sem pelos que foi utilizado.	JIANG et al., 2020
Adesivos de microagulhas de bicamada	Cabotegravir de longa ação	Nesse trabalho pode ser observado um aumento considerável na capacidade de carga de um microarranjo pequeno em comparação com outros tipos de microarranjo e vias de administração injetáveis. Isso pode significar que as tecnologias de microagulhas serão cada vez mais consideradas para a entrega de uma gama muito maior de medicamentos.. Entretanto é necessária a realização de mais estudos, primeiro para aumentar a eficiência de entrega e, em seguida, para avaliar a farmacocinética e a segurança em humanos, antes que esses microarranjos promissores possam ser levados adiante para uma avaliação clínica mais extensa na prevenção do HIV.	TEKKO et al., 2021
Adesivos de matriz de microagulhas	Cabotegravir e rilpivirina	Esse modelo estimou a dose ideal e as taxas de liberação das microagulhas de cabotegravir e rilpivirina, a partir de uma plataforma computacional para apoiar o desenvolvimento racional de estratégias de administração intradérmica. A dosagem semanal foi avaliada para analisar a aplicação potencial de um tamanho menor de adesivo. Foi verificado que essa redução de tamanho permite uma ação mais prolongada do cabotegravir e rilpivirina	RAJOLI et al., 2019

Fonte: Autoria própria, 2023

Legenda: CAB-Na: Cabotegravir- Sódico; HIV: TAF: Tenofovir Alafenamida; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Diante disso, observa-se que as vias transdérmicas e intradérmicas são alternativas interessantes para administração da profilaxia anti- HIV. Entretanto, essas vias ainda estão em fases iniciais de experimentos e estudos, sendo necessário um aprofundamento maior sobre essa temática para que ela possa ser comercializada em escala industrial e passe a ser uma alternativa à terapia profilática oral que é atualmente utilizada para prevenção da infecção por HIV. (TAVARES et al., 2022; TEKKO et al., 2022; ZANUTTO et al., 2022).

4.4.2 – VIA INTRAVAGINAL PARA PREVENÇÃO

As estratégias para desenvolver formulações vaginais para proteger as mulheres contra a transmissão sexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão em constante desenvolvimento. As formas de dosagem atuais exigem uma administração diária para oferecer proteção efetiva, mas a tendência mudou para formas de dosagem de liberação sustentada que requerem uma menor frequência de administração e, conseqüentemente, podem melhorar a adesão das mulheres ao tratamento (ENGGI et al., 2021).

Uma possível estratégia de desenvolvimento dessas formulações é projetar produtos sob demanda que possam ser administrados antes da relação sexual para oferecer proteção. Essas formulações podem ser entregues no organismo a partir de diversos sistemas de liberação, como: as nanopartículas, hidrogéis, filmes e anéis vaginais que vão agir reduzindo a quantidade de aplicações da PrEP (ILLANA et al., 2022; YERUVA et al., 2021; TONG et al., 2022).

Em 2020 foi desenvolvido um estudo utilizando discos vaginais à base de géis de hidroxipropilmetilcelulose liofilizados em combinação com o 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, para obter uma formulação capaz de incorporar os fármacos tenofovir e dapivirina. Esse trabalho avaliou as diferentes composições dos géis por meio de estudos de viscosidade e porosidade dos discos liofilizados. A liberação de fármacos e as propriedades muco-adesivas dos discos também foram avaliadas visando sua aplicação clínica. O sistema mostrou-se adequado para a administração vaginal de tenofovir e dapivirina e ofereceram excelente muco-adesão ao tecido vaginal (PERÉZ et al., 2020).

No estudo de Illana et al., 2022 foi verificada a incorporação do fármaco tenofovir em filmes de bicamadas formulados a partir do copolímero aniônico Eudragit® L100 (EL100) e do polímero quitosana. A presença do EL100 pode permitir

uma liberação sustentada do TFV no meio vaginal, devido a sua solubilidade em pH acima de 6. Com base nisso, os filmes de bicamadas de EL100 e quitosana são uma opção interessante de formulações vaginais para a prevenção da transmissão sexual do HIV. Estudos futuros, como testes *in vivo*, devem ser realizados com esses filmes, pois eles podem oferecer aos pacientes uma administração mais fácil, com uma posologia mais confortável e, conseqüentemente, resultar em uma maior adesão terapêutica e proteção contra o HIV durante a relação sexual.

Tabela 6- Sistemas de liberação intravaginal para prevenção do HIV

Tipo de Sistema de Liberação	Fármaco	Considerações	Referência
Polímeros gelificantes hidrofílicos	Tenofovir (TFV)	Os Comprimidos vaginais à base de quitosana e Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) são capazes de formar um gel na presença de fluido vaginal, o que permite controlar a liberação do antirretroviral Tenofovir (TFV). O fármaco pode ser carregado em partículas de Oxidado de Silício (SiOC) funcionalizadas com γ -aminopropil trimetoxi silano (APS), que atuam como reservatório do princípio ativo quando incluídas nos comprimidos. Quando ambos os mecanismos de controle da liberação do fármaco são combinados na mesma formulação, a liberação do TFV é sustentada por 5 dias. A inclusão das partículas de SiOC nos comprimidos também modifica a microestrutura obtida após a gelificação do sistema; diminuiu o tamanho médio dos poros e o volume total dos poros e, como consequência, a quantidade de fluido vaginal que se incorpora à estrutura é notavelmente reduzida. A formação desse gel mais denso resultou em uma melhor muco-adesão do sistema à mucosa vaginal, de acordo com estudos <i>ex vivo</i> .	(MARTÍN et al., 2022)
Hidrogel	Enfuvirtida,	A formulação de hidrogel que consiste em PEG-azida (O- (2-Azidoetil) -O- metilpolietileno glicol) e PEG-DBCO (Dibenzoazaciclooctino-dodeca(etileno glicol)- propionil 2,3,5,6-tetrafluorofenol éster) ligados covalentemente ao peptídeo inibidor de entrada, enfuvirtida, exibiu um comportamento tixotrópico pseudoplástico, também exibiu propriedades viscoelásticas apropriadas para distribuição uniforme e retenção na vagina. Além disso, não foi citotóxico para células epiteliais vaginais macrófagos e não induziu significativamente a produção de óxido nítrico, um mediador inflamatório. Portanto, o hidrogel à base de PEG possui propriedades físico-químicas adequadas para uma formulação intravaginal do antirretroviral enfuvirtida e é seguro para o epitélio vaginal	YERUVA et al., 2022
polímeros gelificantes hidrofílicos	Tenofovir	Essa formulação é uma boa estratégia para a prevenção da transmissão sexual do HIV, uma vez que uma única administração pode fornecer níveis efetivos do fármaco na vagina durante uma semana. No entanto, o revestimento por película reduziu a muco-adesão <i>ex vivo</i> dos comprimidos, o que pode dificultar a retenção do sistema	(ILLANA et al., 2022).

		na vagina. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar o real tempo de retenção <i>in vivo</i> .	
Nanopartículas lipídicas sólidas	Sulfato de atazanavir	O estudo de liberação de drogas <i>in vitro</i> mostrou liberação controlada da droga de 80,36% em 12 h em fluido intestinal simulado. Já os estudos. <i>in vivo</i> em ratos indicou aumento da biodisponibilidade oral usando o sistema de liberação nanoparticulado do atazanavir em 200% em comparação com a formulação em suspensão. Além disso um estudo de transporte linfático revelou que o sistema foi transportados por meio de vasos linfáticos, levando a uma terapia eficaz para o HIV.	DESAI et al., 2022
Filme vaginal	Efavirenz	O filme de efavirenz foi considerado estável, não tóxico e altamente eficaz contra o HIV. Um sistema nanomicelar baseado em tetronic satisfaz o requisito ideal de um solubilizante para administração de microbicida. Logo, os resultados obtidos no estudo sugerem fortemente que o filme efavirenz pode ser uma forma de dosagem econômica e conveniente para a PrEP do HIV.	PATKI et al., 2020
Filmes	Tenofovir	Os filmes apresentaram alta muco-adesão na mucosa vaginal bovina, provou ser promissor, com toxicidade zero. Além disso, apresentou excelentes propriedades mecânicas e liberação de Tenofovir de 120 h e 4 h no fluido vaginal e na mistura de fluidos simulados, respectivamente.	CAZORLA et al., 2020
Gel de nanopartículas lipídicas sólidas semissólidas	dolutegravir sódico	Este estudo concluiu que o dolutegravir sódico, um gel de nanopartículas lipídicas sólidas de liberação sustentada, pode ter aumentado a deposição vaginal e pode apresentar efeito local direcionado	ANJUM et al., 2020
Anel	Dapivirina	O anel vaginal contendo o microbicida proteico 5P12-RANTES forneceu uma liberação sustentada <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> do antirretroviral dapivirina. Devido aos seus diferentes mecanismos de ação, este dispositivo de anel pode fornecer maior proteção contra a infecção pelo HIV e limitar o surgimento de cepas resistentes do HIV.	MCBRIDE et al., 2019
Filme	Tenofovir	O filme à base de PVA (Álcool polivinílico) e pectina para administração vaginal de tenofovir apresentou boa avaliações <i>in vitro</i> quanto às características tecnológicas, físico-químicas e biológicas relevantes para o desenvolvimento de microbicidas. Em particular, os perfis de liberação do fármaco pode ser melhorado pelo uso desse filme.	CAUTELA et al., 2019

Comprimido	Dapivirina	Os comprimidos vaginais de dapivirina à base de polímeros naturais têm se mostrado ferramentas promissoras para a prevenção da transmissão sexual do HIV devido às suas propriedades gelificantes, capacidade de bioadesão e ausência de toxicidade na área de ação. Os comprimidos de dapivirina contendo 290 mg de polímero e 30 mg de dapivirina se mostraram os mais promissores, pois apresentam o inchaço mais moderado, tornando-os as formas farmacêuticas mais confortáveis. Além disso, sua alta capacidade bioadesiva também permitiria que a formulação permanecesse na zona de ação e liberasse o fármaco. Eles são, portanto, promissores para futuras avaliações no campo das formulações vaginais para a prevenção do HIV..	CAZORLA et al., 2019
------------	------------	---	----------------------

Fonte: Autoria própria, 2023

Legenda: APS: γ -aminopropil trimetoxi silano; HPMC: Hidroxipropilmetilcelulose; PEG-azida: O- (2-Azidoetil) -O μ -metilpolietileno glicol; PEG-DBCO: Dibenzoazaciclooctino-dodeca (etileno glicol)-propionil 2,3,5,6-tetrafluorofenol éster; PVA: Álcool polivinílico; SiOC: Oxicarbeto de Silício; TFV: Tenofovir.

Mais de 50% das infecções por HIV são adquiridas a partir de relações sexuais sem prevenção. Todavia, os atuais métodos medicamentosos preventivos para o HIV apresentam barreiras, como: a necessidade de reaplicação diária dos medicamentos, o que ocasiona uma dificuldade de adesão a essa profilaxia (AMARAL et al., 2020; YERUVA et al., 2022).

A partir disso, as formulações vaginais contendo sistemas de liberação de medicamentos antirretrovirais, como: os filmes, anéis e comprimidos vaginais, são uma boa opção para reduzir o risco de transmissão sexual do vírus. Devido ao fato de serem formulações que são dissolvidas rapidamente quando entram em contato com o fluido vaginal, ser muco-adesivas e assim podem agir aumentando o tempo de residência do fármaco no local de administração, permitindo a sua liberação prolongada (ILLANA et al., 2022).

4.5 O IMPACTO DOS SL PARA MELHORIA DA TERAPIA DO HIV

Os sistemas de liberação apresentados trazem um impacto positivo para a terapia antirretroviral e apresentam resultados que são promissores para auxiliar na profilaxia e tratamento para HIV (CAUTELA et al., 2019; ZANUTTO et al., 2022).

Pode-se destacar um estudo realizado em 2022, no qual demonstrou que os filmes vaginais carregados com Tenofovir foram comprovadamente eficazes ao atingirem resultados promissores no primeiro estudo avaliando a segurança do filme de tenofovir em humanos, por meio de ensaios clínicos de Fase I (ILLANA et al., 2022).

Esse ensaio clínico de primeira fase ocorre da seguinte forma: um novo medicamento é testado em um pequeno número de pessoas, as quais podem ser pacientes que tentaram todos os outros tipos de tratamentos para sua condição ou voluntários saudáveis. Todos os participantes nesse estudo de fase recebem o medicamento que está sendo analisado, geralmente em pequenas doses, sem comparações com outros tratamentos (COSTA et al., 2019).

Apesar disso, alguns dos artigos que foram encontrados, de acordo com os critérios de inclusão pré-definidos, estão em estágios bastante iniciais de desenvolvimento, por isso não relatavam o tipo de via que ele pretendia utilizar os sistemas de liberação que estavam formulando a partir dos fármacos antirretrovirais (AILINCAI et al. 2022; PANDA et al., 2022).

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, os sistemas de liberação direcionados para a terapia antirretroviral pela via oral, transdérmica, intradérmica e intramuscular apresentaram um bom potencial para utilização no tratamento do HIV, visto que podem reduzir os efeitos adversos, prolongar os efeitos do fármaco no organismo e, conseqüentemente, ocasionar o aumento da adesão dos pacientes ao tratamento. Todavia, esses sistemas ainda estão em fases iniciais de pesquisa e desenvolvimento, exigindo a realização de mais estudos clínicos para que possam ser fabricados e comercializados pelas indústrias farmacêuticas.

Além disso, foi realizada a análise da aplicação dos sistemas de liberação para prevenção ao vírus HIV nas vias intradérmica, transdérmica e intravaginal. Os resultados obtidos são promissores, com fármacos apresentando bom tempo de residência no local de administração, o que permite a sua liberação prolongada, boa muco-adesão na via intravaginal, com estudos clínicos em fases experimentais mais avançadas, indicando que essas formulações poderão estar, em breve, disponíveis na indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- ABO-ZEID, Yasmin et al. Enhanced nanoparticle uptake into virus infected cells: Could nanoparticles be useful in antiviral therapy? **International journal of pharmaceutics**, v. 547, n. 1-2, p. 572-581, 2018.
- ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9**. Artmed Editora, 2013.
- AILINCAI, Daniela et al. Biocompatible drug delivery systems able to co-deliver antifungal and antiviral agents. **Carbohydrate Polymers**, v. 298, p. 120071, 2022.
- AMARAL, Samantha Vieira Alves et al. Conhecimento e comportamento de um grupo de idosos frente às infecções sexualmente transmissíveis. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 9, p. e3891-e3891, 2020.
- ANJUM, Ruhi; LAKSHMI, P. K. Dolutegravir sodium loaded solid lipid nanoparticles: A vaginal drug delivery system for pre-exposure prophylaxis of HIV. **Journal of Research in Pharmacy**, v. 24, n. 4, 2020.
- BACHIE, Karyne Monteiro. **Avaliação dos fatores que interferem na adesão à terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/Aids**. Orientador: SIMONE MARTINS REMBOLD. 46 páginas. Curso de Graduação em Enfermagem e Licenciatura, da Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa da Universidade Federal Fluminense para obtenção de título de Enfermeiro, Niterói. 2018. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/27681>. Acesso em: 30/03/2023.
- BATISTA, Cinthia Meireles; CARVALHO, Cícero Moraes Barros de; MAGALHÃES, Nereide Stela Santos. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 167-179, 2007
- BHARDWAJ, Geetika et al. Gold nanoparticles capped DHPMs for meliorate detection of antiretroviral drug: Azidothymidine. **Talanta**, v. 249, p. 123591, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Tratamento para o HIV. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em 30 março. 2023.
- BROJAN, Lucas Eduardo Fedaracz et al. Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.
- CAUTELA, Mafalda Pereira et al. Composite films for vaginal delivery of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 138, p. 3-10, 2019.

CAZORLA-LUNA, Raúl et al. Dapivirine bioadhesive vaginal tablets based on natural polymers for the prevention of sexual transmission of HIV. **Polymers**, v. 11, n. 3, p. 483, 2019.

CAZORLA-LUNA, Raúl et al. Vaginal polyelectrolyte layer-by-layer films based on chitosan derivatives and Eudragit® S100 for pH responsive release of tenofovir. **Marine drugs**, v. 18, n. 1, p. 44, 2020.

COSTA, Stéphanie Lyanie de Melo et al. **Risco, biomedicalização e AIDS: cobertura jornalística sobre métodos biomédicos de prevenção ao HIV**. 2019. Tese de Doutorado.

COUTINHO, Maria Fernanda Cruz; O'DWYER, Gisele; FROSSARD, Vera. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/Aids atendidos na atenção primária. **Saúde em debate**, v. 42, p. 148-161, 2018.

CUNHA, Gilmar Holanda da; GALVÃO, Marli Teresinha Gimeniz. Diagnósticos de enfermagem em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em assistência ambulatorial. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, p. 526-532, 2010.

CRUCHO, Carina IC; BARROS, Maria Teresa. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771-784, 2017.

DAMM, D. et al. Covalent coupling of HIV-1 glycoprotein trimers to biodegradable calcium phosphate nanoparticles via genetically encoded aldehyde-tags. **Acta Biomaterialia**, v. 140, p. 586-600, 2022.

DART, Alexander et al. A nanofiber based antiviral (TAF) prodrug delivery system. **Biomaterials Advances**, v. 133, p. 112626, 2022.

DE MORAES FILHO, Iel Marciano et al. A importância do método de prevenção à infecção por HIV denominado de prep-profilaxia pré-exposição ao HIV. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp 5, p. 405-406, 2018.

DE MELLO PADOIN, Stela Maris et al. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/AIDS. **Cogitare Enfermagem**, v. 18, n. 3, 2013.

DESAI, Jagruti; THAKKAR, Hetal. Mechanistic evaluation of lymphatic targeting efficiency of Atazanavir sulfate loaded lipid nanocarriers: In-vitro and in-vivo studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, p. 103090, 2022.

DE SOUSA DANTAS, Daylana Régia et al. RELATO DE EXPERIÊNCIA SOBRE A PESQUISA EPIDEMIOLÓGICA: VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICO-LABORATORIAIS DO HIV/AIDS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UMA CLÍNICA-ESCOLA EM DOENÇAS INFECCIOSAS NO ESTADO DO CEARÁ. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 3, 2022.

DIAS, Frederico Alves; HÖFELMANN, Doroteia Aparecida; RATTMANN, Yanna Dantas. Avaliação do sucesso virológico da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS no estado do Paraná, Brasil. **Einstein (São Paulo)**, v. 19, 2021.

ENGGI, Cindy Kristina et al. Development of thermosensitive and mucoadhesive gels of cabotegravir for enhanced permeation and retention profiles in vaginal tissue: A proof of concept study. **International journal of pharmaceutics**, v. 609, p. 121182, 2021.

FERREIRA, Roberta Costa Santos; RIFFEL, Alessandro; SANT'ANA, Antônio Euzébio Goulart. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, p. 1743-1755, 2010.

FULCHER, Jennifer A. et al. Human vault nanoparticle targeted delivery of antiretroviral drugs to inhibit human immunodeficiency virus type 1 infection. **Bioconjugate chemistry**, v. 30, n. 8, p. 2216-2227, 2019.

GIV – Grupo de Incentivo à Vida. Tratamento Contra o HIV. Disponível em: <http://giv.org.br/HIV-e-AIDS/Tratamento-Contra-o-HIV/index.html>. Acesso em 30 março. 2023.

GÓIS, Amanda Regina da Silva et al. Representações sociais de profissionais do sexo homossexuais, travestis e mulheres transexuais sobre a síndrome da imunodeficiência adquirida. **Enfermería Actual de Costa Rica**, n. 38, p. 121-135, 2020.

HOAGLAND, Brenda Regina de Siqueira et al. **Conhecimento, interesse, decisão sobre o uso e adesão precoce à profilaxia pré-exposição (PrEP) entre homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transexuais (Trans) participantes no estudo PrEP Brasil**. 2016. Tese de Doutorado.

JIANG, Ying et al. Pharmacokinetics of a weekly transdermal delivery system of tenofovir alafenamide in hairless rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 582, p. 119342, 2020.

KARAKUCUK, Alptug et al. Evaluation of improved oral bioavailability of ritonavir nanosuspension. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 131, p. 153-158, 2019.

LI, Linying et al. Long-acting biodegradable implant for sustained delivery of antiretrovirals (ARVs) and hormones. **Journal of Controlled Release**, v. 340, p. 188-199, 2021.

LI, Shuang et al. Surface-functionalized silica-coated calcium phosphate nanoparticles efficiently deliver DNA-based HIV-1 trimeric envelope vaccines against HIV-1. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 45, p. 53630-53645, 2021.

LOPES, Carla Martins; LOBO, José Manuel Sousa; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143-154, 2005.

MANAN, Fariza Aina Abd et al. Central Composite Design for Optimization of Mitomycin C-Loaded Quantum Dots/Chitosan Nanoparticles as Drug Nanocarrier Vectors. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 209, 2023.

MARTÍN-ILLANA, Araceli et al. Eudragit® L100/chitosan composite thin bilayer films for intravaginal pH-responsive release of Tenofovir. **International journal of pharmaceutics**, v. 616, p. 121554, 2022.

MCBRIDE, John W. et al. Development and pharmacokinetics of a combination vaginal ring for sustained release of dapivirine and the protein microbicide 5P12-RANTES. **International journal of pharmaceutics**, v. 564, p. 207-213, 2019.

NOTARIO-PÉREZ, Fernando et al. Mucoadhesive vaginal discs based on cyclodextrin and surfactants for the controlled release of antiretroviral drugs to prevent the sexual transmission of HIV. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 321, 2020.

PANDA, Madhusmita et al. Functionalized carbon nanotubes as an alternative to traditional anti-HIV-1 protease inhibitors: an understanding towards nano-medicine development through MD simulations. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 117, p. 108280, 2022.

PARK, Kyung Soo et al. Lipid-based vaccine nanoparticles for induction of humoral immune responses against HIV-1 and SARS-CoV-2. **Journal of Controlled Release**, v. 330, p. 529-539, 2021.

PARKER, Richard. Estigmas do HIV/Aids: novas identidades e tratamentos em permanentes sistemas de exclusão. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, v. 13, n. 3, 2019.

PEREIRA, Tainah Godzinski et al. MODELOS SINTÉTICOS DE APRENDIZAGEM PARA APLICAÇÃO DE INJEÇÃO PELAS VIAS INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEA EM CÃES. **Arch Vet Sci**, v. 25, n. 4, 2020.

PATKI, Manali et al. Efavirenz nanomicelles loaded vaginal film (EZ film) for preexposure prophylaxis (PrEP) of HIV. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, p. 111174, 2020.

PONS-FAUDOA, Fernanda P. et al. Preventive efficacy of a tenofovir alafenamide fumarate nanofluidic implant in SHIV-challenged nonhuman primates. **Advanced therapeutics**, v. 4, n. 3, p. 2000163, 2021.

PURI, Ashana et al. Desenvolvimento de um sistema de entrega transdérmica para tenofovir alafenamida, um pró-fármaco de tenofovir com potente atividade antiviral contra HIV e HBV. **Farmacêutica**, v. 11, n. 4, pág. 173, 2019.

RACHID, Marcia; SCHECHTER, Mauro. **Manual de HIV/aids**. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2017.

RAJOLI, Rajith KR et al. Modelagem da administração intradérmica de adesivos de matriz de microagulhas para antirretrovirais de ação prolongada usando

PBPK. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 144, p. 101-109, 2019.

RANA, Vikas; SETHI, Sheshank. In-silico assisted development of supersaturable preconcentrated isotropic mixture of atazanavir for augmenting biopharmaceutical performance in presence of H2-receptor antagonist. 2022.

RÁPIDA, GUIA DE CONSULTA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2018.

SATHYAMOORTHY, Nandhakumar et al. Utilidade de Diferentes Lipídios e Efeito da Lecitina de Soja na Entrega Sustentada de Zidovudina via Micropartículas Lipídicas Sólidas Biodegradáveis: Formulação e Caracterização in vitro. **REVISTA INDIANO DE EDUCAÇÃO E PESQUISA FARMACÊUTICA**, v. 56, n. 3, pág. 689-696, 2022.

SETHI, Sheshank; RANA, Vikas. In silico–assisted development of supersaturable preconcentrated isotropic mixture of atazanavir for augmenting biopharmaceutical performance in the presence of H2-receptor antagonist. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 13, n. 1, p. 339-355, 2023.

SRIVASTAVA, Ashish; GUPTA, Harshita. Preparation and evaluation of efavirenz loaded solid lipid nanoparticle for improving oral bioavailability. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 15, n. 3, p. 1162-1168, 2022.

TAVARES, Maria Eduarda Vieira; CARDOSO, Thalita Pedon de Araújo; CHAVES, Luise Lopes. Aplicação de nanopartículas para administração transdérmica direcionada à distribuição linfática de fármacos: uma abordagem teórica e prática para o tratamento do HIV. 2022.

TEKKO, Ismaiel A. et al. Novel Bilayer Microarray Patch-Assisted Long-Acting Micro-Depot Cabotegravir Intradermal Delivery for HIV Pre-Exposure Prophylaxis. **Advanced Functional Materials**, v. 32, n. 9, p. 2106999, 2022.

TONG, Xin et al. Development and Evaluation of Nanoparticles-in-Film Technology to Achieve Extended In Vivo Exposure of MK-2048 for HIV Prevention. **Polymers**, v. 14, n. 6, p. 1196, 2022.

TRAORE, Yannick L. et al. Segmented intravaginal ring for the combination delivery of hydroxychloroquine and anti-CCR5 siRNA nanoparticles as a potential strategy for preventing HIV infection. **Drug Delivery and Translational Research**, p. 1-10, 2021.

UZANNE, O. **The end of books**. Adelaide: University of Adelaide, 2014. Disponível em: <https://ebooks.adelaide.edu.au/u/uzanne/octave/end/>. Acesso em: 20 abr. 2019.

VITRY, Théophane Ruben. **As lesões orais relacionadas com o HIV**. 2020. Tese de Doutorado.

VOLPE-ZANUTTO, Fabiana et al. Hydrogel-forming microarray patches with cyclodextrin drug reservoirs for long-acting delivery of poorly soluble cabotegravir sodium for HIV Pre-Exposure Prophylaxis. **Journal of Controlled Release**, v. 348, p. 771-785, 2022.

WINKLER, Gerson Barreto. Monitoramento do cuidado contínuo em HIV: a experiência de um serviço especializado de IST/AIDS de Porto Alegre. 2021.

WITIKA, Bwalya A. et al. Nano co-crystal embedded stimuli-responsive hydrogels: A potential approach to treat HIV/AIDS. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 127, 2021.

YANG, Haitao et al. Design of poly (lactic-co-glycolic acid)(PLGA) nanoparticles for vaginal co-delivery of griffithsin and dapivirine and their synergistic effect for HIV prophylaxis. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 184, 2019.

YERUVA, Samrajya Lakshmi et al. Lactoferrin nanoparticles coencapsulated with curcumin and tenofovir improve vaginal defense against HIV-1 infection. **Nanomedicine**, v. 16, n. 7, p. 569-586, 2021.