



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE BIOCÊNCIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

**KATHERINE LIZET CARRERA GARCIA**

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO  
MODIFICADO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO) PARA O  
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

**Recife**

**2021**

**KATHERINE LIZET CARRERA GARCIA**

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO  
MODIFICADO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO) PARA O  
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Inovação Terapêutica.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Mônica Felts de La Roca Soares

**RECIFE**

**2021**

Catálogo na Fonte:  
Bibliotecária Natália Nascimento, CRB4/1743

Garcia, Katherine Lizet Carrera.

Sistemas nanoparticulados a partir do polissacarídeo modificado de *Anacardium occidentale* L. (goma do cajueiro) para o tratamento do HIV pediátrico. / Katherine Lizet Carrera Garcia. – 2021.

60 f. : il., fig.; tab.

Orientadora: Mônica Felts de La Roca Soares.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2021.  
Inclui referências.

1. Nevirapina - Goma. 2. Anacardium. 3. Quitosana. 4. Nanopartícula. 5. Sistemas de liberação de fármacos por nanopartículas. I. Soares, Mônica Felts de La Roca (orient.). II. Título.

587

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2023-052

**KATHERINE LIZET CARRERA GARCIA**

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO  
MODIFICADO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO) PARA O  
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 26/02/2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Felts de La Roca Soares (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliadna de Lemos Vasconcelos Silva (Examinadora Externa)  
Centro Universitário FACOL - UNIFACOL

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho Santana (Examinadora Externa)  
Universidade Federal de Piauí

**RECIFE**

**2021**

Dedico este trabalho a todas as pessoas que procuram construir um melhor futuro para a sociedade, que embora as dificuldades são perseverantes dando tudo de si. Para vocês, que a luta é constante.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço muito a Deus por me permitir estar aqui, pois todas as decisões tomadas foram feitas ao seu lado. Tudo em suas mãos, nada sem ele.

Agradeço aos meus pais, Angel Carrera e Eugenia Garcia, porque com seu imenso amor me apoiaram em todos os momentos, dando-me o que eu precisava, e porque souberam me ensinar a cuidar das minhas próprias asas e assim voar para alcançar todos os meus sonhos e objetivos. Obrigada porque sou quem sou por sua causa.

Ao meu irmão, Angel Enmanuel, apesar de ser meu irmão mais novo você cresceu tanto que aprendi muito com você e sei que posso contar com você para tudo. Você é o motivo da minha luta, pensei que você poderia ver em mim um exemplo para enchê-lo de orgulho e poder se superar, porém você acabou sendo um dos meus maiores pilares da minha vida, Deus enviou você para nos cuidar um do outro, eu te amo com todo meu coração. Você é o melhor irmão.

A Antonio Luján, meu amor eterno, por esta loucura de ficar juntos apesar de tantos quilômetros, obrigada por me compreender nos momentos de crise, por ser minha força, pelos momentos que deixamos de conviver para realizar nossos sonhos pessoais. Temos uma vida pela frente.

À Universidade Federal de Pernambuco e ao Programa de Pós Graduação em Inovação Terapêutica pela possibilidade de realizar está pós-graduação.

Agradeço aos meus orientadores, Mônica Soares e José Lamartine, cada um com um jeito contrastante que adorei, cada conversa em sala de aula com vocês foi muito motivadora e acima de tudo enriquecedora.

Aos meus colegas do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos, vulgo NCQMC, que me acolheram desde que cheguei, vocês me ensinaram muito. Destes, gostaria de citar Antônia Carla e Thaisa Cardoso, pelo compromisso de me ajudar a melhorar e desenvolver essa pesquisa.

Aos professores e colegas do Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia (BioTec) da Universidade Federal de Piauí.

Agradeço a todos os amigos que trouxe no coração e aos que aqui conheci que me fizeram companhia seja com ideias, conselhos ou experiências. Eles são raios de sol em dias nublados. E gratidão a todos que direta e indiretamente tem contribuído para o desenvolvimento desta pesquisa.

“É dando a si mesmo que você o recebe, é esquecendo de si mesmo que você se encontra”. **(São Francisco de Assis)**

## RESUMO

A Iniciativa Fármacos para Doenças Negligenciadas (DNDi) considera o HIV pediátrico como uma doença negligenciada. Até o fim de 2019, 38 milhões de pessoas contraíram HIV das quais 1,8 milhões são crianças. Nevirapina (NVP) é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento do HIV, pertence à categoria dos medicamentos inibidores de transcriptase reversa, é um fármaco Classe II, de baixa solubilidade e alta permeabilidade, além de possuir elevada toxicidade. As demandas atuais para melhorar a eficácia deste fármaco envolve o desenvolvimento de novos sistemas de liberação, tendo como tendência os sistemas nanoparticulados. Neste contexto, biopolímeros tem apresentado interesse devido à baixa toxicidade, baixo custo e elevada disponibilidade. Com base nisso, o presente trabalho propõe o desenvolvimento um sistema de liberação nanoparticulado a partir da goma de cajueiro modificada revestido com quitosana para carrear NVP visando um tratamento mais eficaz contra o HIV pediátrico. A goma do cajueiro inicialmente foi modificada por acetilação e caracterizada por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Foram obtidas duas formulações de nanopartículas variando o solvente (acetona e acetona/DMSO) pela técnica de emulsificação e evaporação de solvente. Em seguida foram caracterizadas por tamanho, índice de polidispersão (PDI), carga de superfície, eficiência de encapsulação (EE) e capacidade de carga (DL). As nanopartículas NP1-NVP e NP2-NVP apresentaram tamanho de 221,3 nm e 127,2 nm com 80,9% e 89,6% de EE e Potencial Zeta de -39,7 mV e -44,7 mV, com PDI de 0,293 e 0,167, respectivamente. Também foram desenvolvidas nanopartículas recobertas com quitosana nas concentrações 0,025% e 0,05% da formulação NP2-NVP, com tamanhos de 437,3 nm e 596,5 nm; 0,250 e 0,327 de PDI e Potencial Zeta de 54,3 mV e 62,5 mV, respectivamente. As formulações, com e sem recobrimento, apresentaram perfis de liberação prolongada. Segundo os resultados, pode-se demonstrar que as formulações de NP2-NVP com e sem revestimento apresentaram características similares e potenciais para se comportarem como um sistema de liberação prolongada para administração oral da NVP.

**Palavras-chave:** Nevirapina; Goma; Anacardium; Quitosana; Nanopartícula; Sistemas de Liberação de Fármacos por Nanopartículas.

## ABSTRACT

The Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) considers pediatric HIV a neglected disease. By the end of 2019, 38 million people had contracted HIV of which 1.8 million are children. Nevirapine (NVP) is one of the most used drugs for the treatment of HIV, belongs to the category of reverse transcriptase inhibitor drugs, is a Class II drug, with low solubility and high permeability, in addition to having high toxicity. The current demands to improve the effectiveness of this drug involve the development of new delivery systems, tending towards nanoparticulate systems. In this context, biopolymers have shown interest due to their low toxicity, low cost and high availability. Based on this, the present work proposes the development of a nanoparticulate delivery system from modified cashew gum coated with chitosan to carry NVP aiming at a more effective treatment against pediatric HIV. Cashew gum was initially modified by acetylation and characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). Two formulations of nanoparticles were obtained varying the solvent (acetone and acetone/DMSO) by the technique of emulsification and solvent evaporation. Then they were characterized by size, polydispersity index (PDI), surface charge, encapsulation efficiency (EE) and load capacity (DL). The NP1-NVP and NP2-NVP nanoparticles had sizes of 221.3 nm and 127.2 nm with 80.9% and 89.6% of EE and Zeta Potential of -39.7 mV and -44.7 Mv, with PDI of 0.293 and 0.167, respectively. Nanoparticles coated with chitosan were also developed at concentrations 0.025% and 0.05% of the NP2-NVP formulation, with sizes of 437.3 nm and 596.5 nm; 0.250 and 0.327 of PDI and Zeta Potential of 54.3 mV and 62.5 mV, respectively. The formulations, with and without coating, showed prolonged release profiles. According to the results, it can be demonstrated that the NP2-NVP formulations with and without coating had similar characteristics and potential to behave as an extended release system for oral administration of NVP.

**Keywords:** Nevirapine, Gum; Anacardium; Chitosan; Nanoparticle; Nanoparticle Drug Delivery System.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do HIV.....	18
Figura 2 -	Entrada viral do HIV.....	19
Figura 3 -	Nevirapina.....	21
Figura 4 -	Distribuição de <i>Anacardium occidentale</i> no mundo.....	29
Figura 5 -	Representação de um fragmento da goma de cajueiro. R representa D- manose, L-ramnose, a L-arabinose ou 1,2-arabinose ligadas as cadeias.....	30
Figura 6 -	Nanopartículas poliméricas carregadas com fármacos revestidas com quitosana.....	34
Figura 7 -	Espectros de FTIR para goma de cajueiro (GC) e goma de cajueiro acetilada (GCA).....	40
Figura 8 -	Nanopartículas sem recobrimento (NP2-Branco (A – B) e NP2-NVP (C-D)) e com recobrimento (NP2-QTS(0,025%)-Branco (E – F) e NP2-QTS(0,025%)-NVP (G – H)) analisadas por AFM.....	46
Figura 9 -	Gráfico de diâmetro médio das nanopartículas sem recobrimento (NP2-Branco e NP2-NVP) e com recobrimento (NP2-QTS(0,025%)-Branco e NP2-QTS(0,025%)-NVP) avaliado por microscopia de força atômica.....	47
Figura 10 -	Perfil de liberação <i>in vitro</i> de nanopartículas carregadas com nevirapina e nevirapina livre na solução tampão 6,8.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Sistemas nanoestruturados para HIV.....	24
Tabela 2 –	Biopolímeros e suas vantagens.....	26
Tabela 3 –	Uso de biopolímeros para a elaboração de nanopartículas.....	27
Tabela 4 -	Tamanho e Potencial Zeta nanopartículas sem revestimento.....	42
Tabela 5 -	Tamanho e potencial Zeta das nanopartículas revestidas de QTS	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Anidrido acético
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
F	Formamida
FT-IR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
GC	Goma de cajueiro
GCA	Goma do cajueiro acetilada
gp41	Glicoproteína 41
gp120	Glicoproteína 120
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
mV	Mili volts
mPas	Mili pascal
nm	Nanômetros
NPP	Nanopartículas poliméricas
pH	Potencial Hidrogeniônico
QTS	Quitosana
RNA	Ácido ribonucleico
Sinan	Sistema de informação de agravos de notificação
SIV	Vírus da imunodeficiência símia
ssRNA	RNA de fita simples
tRNA	RNA de transferência
TARV	Terapia anti-retroviral
TR	Transcriptase reversa
$X_{s-w}$	Parâmetro de interação solvente-água
W	Watts
ZP	Potencial zeta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
2.1	OBJETIVO GERAL.....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
3.1	O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA .....	17
<b>3.1.1</b>	<b>Epidemiologia, composição e mecanismos de transmissão</b> .....	17
<b>3.1.2</b>	<b>Manifestações clínicas em crianças</b> .....	20
<b>3.1.3</b>	<b>Terapia Antiretroviral (TARV)</b> .....	20
3.1.3.1	Nevirapina.....	21
<b>3.1.4</b>	<b>Nanotecnologia usada para terapia contra HIV</b> .....	22
3.2	BIOPOLÍMEROS .....	25
<b>3.2.1</b>	<b>Utilização de biopolímeros para produção de sistemas nanoparticulados</b> .....	25
3.3	GOMA DO CAJUEIRO .....	29
<b>3.3.1</b>	<b>Origem e características gerais</b> .....	29
3.4	QUITOSANA.....	33
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	35
4.1	MATERIAL.....	35
4.2	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA GOMA DO CAJUEIRO ACETILADA .....	35
<b>4.2.1</b>	<b>Obtenção da goma do cajueiro acetilada</b> .....	35
<b>4.2.2</b>	<b>Caracterização por Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)</b> .....	35
<b>4.2.3</b>	<b>Ensaio de solubilidade da goma do cajueiro</b> .....	35
4.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTICULAS ....	36

4.3.1	Nanopartículas não recobertas .....	36
4.3.2	Nanopartículas recobertas.....	36
4.3.3	Análise do tamanho das partículas e Índice de polidispersão (PDI)37	
4.3.4	Potencial zeta.....	37
4.3.5	Eficiência de encapsulação de nevirapina (EE) .....	37
4.3.6	Carga do fármaco (DL) .....	38
4.3.7	Análise morfológica .....	38
4.3.8	Teste de liberação <i>in vitro</i> .....	38
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	40
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA GOMA DE CAJUEIRO .....	40
5.2	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTICULAS ....	41
5.2.1	Nanopartículas não recobertas .....	41
5.2.2	Nanopartículas recobertas.....	44
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	49
	<b>REFERENCIAS</b> .....	50

## 1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) atingiu aproximadamente 38 milhões de pessoas mundialmente, das quais 1,8 milhões são crianças com menos de 14 anos. Cerca de 75,7 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde 1981. Apenas 26 milhões de pessoas acessaram a terapia antirretroviral até junho de 2019 (UNAIDS, 2020).

No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 43.941 novos casos de HIV; e 37.161 casos de Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) – notificados no Sistema de Informação e Agravos de Notificação (SINAN) –, com uma taxa de detecção de 17,8/100.000 habitantes. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de AIDS no Brasil, que passou de 21,4/100.000 habitantes (2012) para 17,8/100.000 habitantes (2018), configurando um decréscimo de 16,8%. Essa redução na taxa de detecção tem sido mais acentuada desde a recomendação do “tratamento para todos”, implementada em dezembro de 2013 (INFORMATIVO, 2019).

A transmissão do HIV começa quando o vírus se liga à célula hospedeira, e entra no sistema imunológico onde as enzimas passam a realizar os processos de transcrição reversa, integração e transcrição; finalmente, as novas proteínas virais se reúnem em um vírus imaturo, deixam a célula e o ciclo começa novamente. O vírus é transmitido por meio de relações sexuais sem proteção, uso compartilhado de agulhas, hemoderivados e por transmissão vertical. A infecção do HIV ocorre em quatro estágios: infecção primária, estágio clinicamente assintomático, infecção sintomática por HIV e progressão de HIV para AIDS (MOSS, 2013).

A Iniciativa Fármacos para Doenças Negligenciadas (DNDi), classifica o HIV pediátrico como uma doença negligenciada, com o objetivo de aprimorar alternativas terapêuticas para doenças negligenciadas, desenvolvendo projetos de pesquisa em países endêmicos e conscientizando a população sobre a necessidade de desenvolver novos tratamentos (DNDI, 2020).

O tratamento antirretroviral de crianças ficou aquém dos adultos na África e em todo o mundo. Existem e devem ser superadas inúmeras barreiras para o tratamento de crianças infectadas pelo HIV (ANABWANI; WOLDETSADIK; KLINE, 2005). Um tratamento melhor para bebês e crianças pequenas seria idealmente seguro, fácil de

administrar, bem tolerado e saboroso, estável ao calor e facilmente dispersível em alimentos e líquidos comumente usados (DNDI, [s.d.]).

Dentre os fármacos utilizados para o tratamento, a nevirapina é um inibidor da transcriptase reversa (RT) altamente específico do HIV-1, foi o primeiro inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTI) aprovado para uso em pessoas infectadas pelo HIV, incluindo crianças. Para melhorar as características de administração e solubilidade da droga, vários sistemas de entrega nanoparticulados têm sido usados (BARDSLEY-ELLIOT; PERRY, 2000; SHEGOKAR; SINGH, 2011a; VARSHOSAZ et al., 2018a).

A nanotecnologia fornece uma ferramenta poderosa na liberação de fármacos e produtos naturais. Os biopolímeros têm sido muito utilizados como matriz para esse fim, apresentando algumas vantagens como não toxicidade, biodegradável, biocompatível, barato, entre outras (CHIVERE et al., 2020).

*Anacardium occidentale* L. é uma planta com considerável valor econômico e medicinal da qual se obtém a goma de cajueiro (CG), extraída do exsudato natural produzido pelo tronco em resposta a estímulos mecânicos ou ataques de patógenos da árvore. A goma apresenta grande solubilidade devido à abundância dos grupamentos -OH, o que significa que ao ser usada na preparação de sistemas poliméricos poderia ter algumas desvantagens, como: taxas descontroladas de hidratação e solubilidade dependente do pH. No entanto, a modificação proporciona novas características físico-químicas para a goma. Há diversos modelos de modificação na literatura, entre eles, a acetilação que proporciona caráter hidrofóbico sugerindo sua utilidade com matriz polimérica para carreamento de diversas classes de fármacos (CAMPOS et al., 2012; DIAS et al., 2016; PITOMBEIRA et al., 2015; VASCONCELOS SILVA et al., 2019).

A quitosana, derivada da quitina presente nos crustáceos e em algumas espécies de fungos, é um biopolímero importante devido à sua mucoadesividade capaz de formar sistemas que permitem prolongar sua permanência no intestino (DIAS et al., 2016; PITOMBEIRA et al., 2015; VASCONCELOS SILVA et al., 2019).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como proposta desenvolver um sistema de liberação nanoparticulado a partir da goma de cajueiro modificada com e sem revestimento com quitosana, a fim de comparar as características físico-químicas entre ambos sistemas carreando nevirapina para um tratamento mais eficaz contra o HIV pediátrico.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver nanopartículas poliméricas a partir da goma de cajueiro acetilada para a liberação do fármaco nevirapina utilizado para o tratamento do HIV pediátrico.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver nanopartículas com nevirapina com o emprego da goma do cajueiro acetilada;
- Revestir as nanopartículas a partir da goma de cajueiro com quitosana;
- Caracterizar as nanopartículas de acordo com o tamanho hidrodinâmico médio, potencial zeta, índice de polidispersão e morfologia;
- Avaliar a eficiência de incorporação e perfil de liberação do fármaco nas nanopartículas.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

##### 3.1.1 Epidemiologia, composição e mecanismos de transmissão

No início dos anos 80, o mundo foi subitamente confrontado com uma nova epidemia devastadora quando os primeiros casos de AIDS foram observados. O isolamento do retrovírus em 1983, mais tarde conhecido como HIV-1, levou a três décadas de intensa pesquisa sobre o próprio vírus, sua interação com o hospedeiro e sua patogênese, bem como o desenvolvimento de abordagens para testar, tratar e prevenir infecção pelo HIV (BARRÉ-SINOUSI; ROSS; DELFRAISSY, 2013).

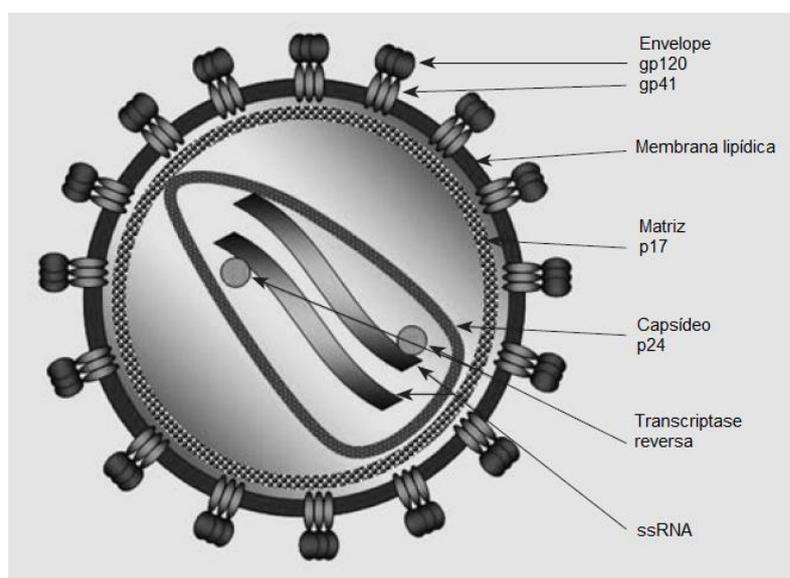
Dentro da família dos retrovírus, o HIV é classificado como um lentivírus, tendo semelhanças genéticas e morfológicas com os lentivírus de animais, como aqueles que infectam gatos (vírus da imunodeficiência felina), ovelhas (vírus visna), cabras (vírus da encefalite por artrite caprina) e primatas não humanos (vírus da imunodeficiência símia SIV). Os lentivírus geralmente causam imunodeficiência em seus hospedeiros, além de distúrbios de perda lenta e progressiva, neurodegeneração e morte (GUPTA; JAIN, 2010; MOSS, 2013).

São conhecidos dois tipos de HIV: o HIV-1 mais comum, responsável pela pandemia mundial de AIDS, e o HIV-2 imunologicamente distinto, que é muito menos comum e menos virulento, mas produz achados clínicos semelhantes ao HIV-1. O tipo de HIV-1 inclui quatro grupos M (principal), O (outlier), N (não-M, não-O) e P, que têm distribuições geográficas diferentes, mas todos produzem sintomas clínicos semelhantes. O grupo M ainda se divide em 9 subtipos (A a J), além de pelo menos 58 formas recombinantes circulantes e múltiplas formas recombinantes únicas (URFs) (SANTORO; PERNO, 2013).

O HIV é transmitido principalmente de três maneiras: por contato sexual, por sangue através de transfusão, produtos sanguíneos ou agulhas contaminadas ou pela passagem de mãe para filho. Embora o contato homossexual continue sendo uma importante fonte de HIV, a transmissão heterossexual é o meio mais importante de disseminação do HIV no mundo hoje. O tratamento de produtos sanguíneos e a triagem de doadores eliminaram, essencialmente, o risco de HIV de produtos sanguíneos contaminados nos países desenvolvidos, mas sua disseminação continua

entre os usuários de drogas injetáveis que compartilham agulhas. Já, nos países em desenvolvimento, sangue contaminado e agulhas contaminadas continuam sendo um importante meio de infecção. Treze a trinta e cinco por cento das mulheres grávidas infectadas pelo HIV passarão a infecção para seus bebês, antes e durante o nascimento. Foi demonstrado que o leite materno de mães infectadas também contém altos níveis do vírus. O HIV não se espalha pela via fecal-oral; aerossóis; insetos; ou contato casual, como compartilhar itens domésticos ou abraços. O risco para os profissionais de saúde é, principalmente, por inoculação direta por picadas de agulha. Embora a saliva possa conter pequenas quantidades do vírus, o vírus não pode ser transmitido pelo beijo (KAPILA et al., 2016; MOSS, 2013).

**Figura 1 - Estrutura do HIV**



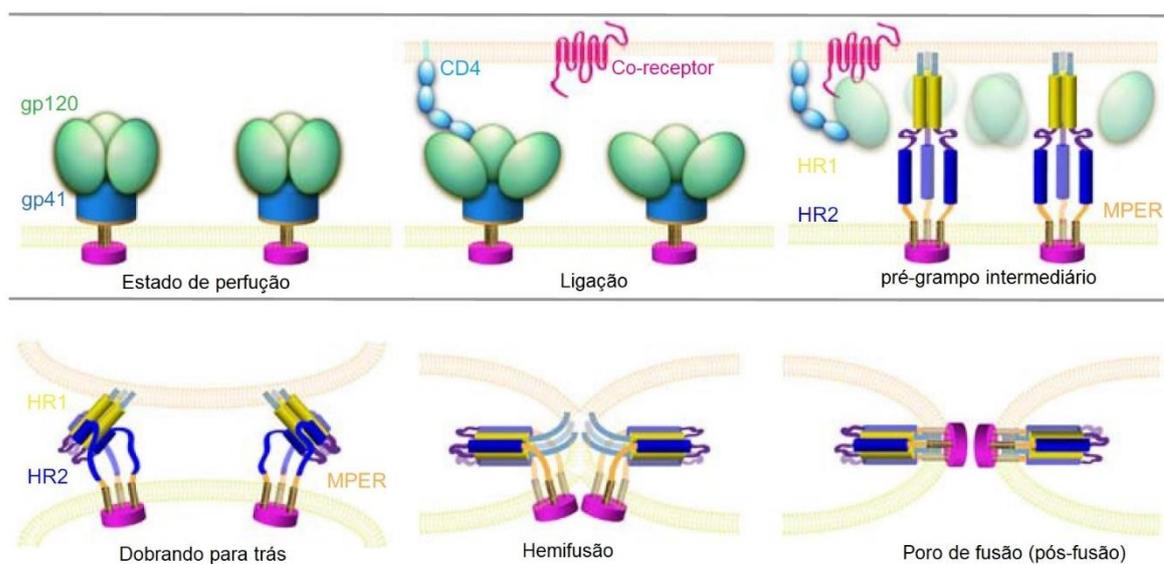
**Fonte:** Adaptado de FANALES-BELASIO et al. (2010)

Cada partícula viral do HIV-1 é composta de duas cópias idênticas de RNA de fita simples, embaladas em um revestimento ou capsídeo proteico (chamado "núcleo") (Fig. 1) (SOTO RAMÍREZ, 2004). Esse capsídeo faz parte de um complexo de proteínas no interior ou no centro da partícula viral, as quais são a transcriptase reversa, necessários para a formação catalítica do DNA pro viral a partir do RNA viral, as características descritas incluem arranjo de domínio, dimerização, processamento proteolítico e reconhecimento específico do tRNA primário; a integrase, que integra o DNA viral gerado pela transcriptase reversa no citoplasma da célula infectada no genoma do hospedeiro; a protease, um elemento essencial para a maturação viral

gerando o pacote de proteínas virais (CRAIGIE, 2012; FANALES-BELASIO et al., 2010; JACOBO-MOLINA; ARNOLD, 1991; LV; CHU; WANG, 2015).

O mecanismo molecular de entrada ocorre na proteína de fusão para o HIV-1, ou também chamada a glicoproteína do envelope. A cadeia polipeptídica EnV é produzida como um precursor, a gp160 que se trimeriza para (gp160)<sub>3</sub> e, em seguida, se divide em uma protease do tipo furina hospedeira em dois fragmentos não covalentemente associados: o fragmento de ligação ao receptor gp120 e o fragmento fusão gp41. Três cópias de cada fragmento constituem o pico viral maduro (gp120 / gp41)<sub>3</sub>. Pensa-se que a ligação sequencial da gp120 ao receptor CD4 primário e a um correceptor (Exemplo: CCR5 de macrófagos ou CXCR4 de linfócitos T) induz uma cascata de eventos de redobramento na gp41. Gp41, com seu segmento transmembranar C-terminal (TM) na membrana viral, adota uma conformação de perfusão no precursor da gp160. A clivagem entre gp120 e gp41 torna a proteína metaestável em relação à conformação pós-fusão. Quando ativado pela ligação da gp120 aos receptores, o peptídeo de fusão N-terminal (FP) da gp41 é translocado e inserido na membrana celular alvo. Os rearranjos subsequentes envolvem a dobra da gp41 em uma conformação em gancho de cabelo, criando um feixe de seis hélices que é seguido pela formação do poro de fusão, esse processo pode ser reversível (Fig. 2) (CHEN, 2019).

**Figura 2 - Entrada Viral do HIV**



**Fonte:** Adaptado de CHEN (2019)

Existem mecanismos de transmissão célula a célula em que uma célula portadora de vírus direciona partículas intactas para uma célula alvo durante o

contato. Este processo também se chamou de sinapse virológica do HIV. Além disso, acha-se que o vírus possa passar para as células independentemente de sinapses, como por fagocitose, sincícios, túneis de nanotubos e transocitose (PEDRO; HENDERSON; AGOSTO, 2019).

### **3.1.2 Manifestações clínicas em crianças**

Em comparação com os adultos, as crianças podem desenvolver rapidamente a doença pelo HIV. Algumas das apresentações clínicas comuns incluem candidíase oral, parotite crônica, infecções recorrentes do trato respiratório, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, episódios frequentes de diarreia e falta de crescimento. O HIV/AIDS também pode apresentar infecções oportunistas, incluindo pneumonia por *Pneumocystis carini* (PCP) (ou comumente chamada *Pneumocystis jirovecii*) e tuberculose, complicações envolvendo o sistema nervoso central (por exemplo, encefalopatia) e o sistema respiratório (por exemplo, pneumonite intersticial linfocítica [LIP]); manifestações hematológicas (por exemplo, anemia, trombocitopenia e neoplasias) ou com condições neoplásicas, como sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin além das infecções focadas em órgãos (cardiomiopatia isolada, insuficiência renal crônica) (ANABWANI; WOLDETSADIK; KLINE, 2005; SHARLAND; BRYANT, 2005).

Muitos fatores influenciam no prognóstico da infecção pelo HIV, tais como: a idade em que a infecção foi adquirida, sua via de transmissão e seus sintomas. A saúde destas crianças é favorecida pelo uso de medicamentos anti-retrovirais, buscando impedir a replicação do vírus (FERREIRA et al., 2004).

### **3.1.3 Terapia Antiretroviral (TARV)**

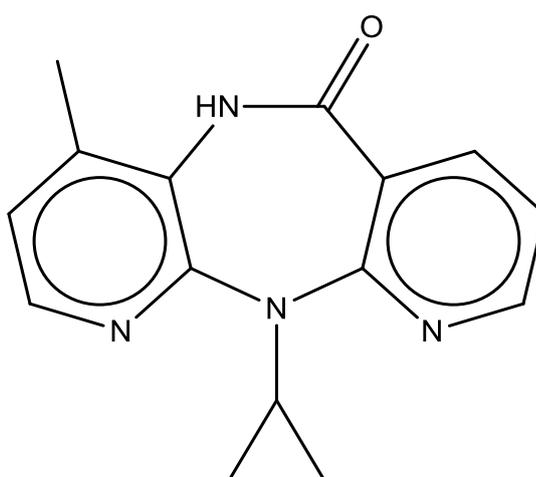
O objetivo da TARV é reduzir a carga viral a níveis indetectáveis e manter a supressão viral por um longo período de tempo (NABUKEERA-BARUNGI et al., 2007). Crianças vivendo com HIV em países de baixa e média renda, são menos propensas que os adultos a receber a terapia, com cobertura de TARV de 34% para crianças e 64% para adultos em 2012. A prevenção da transmissão de mãe para filho é essencial para reduzir a mortalidade e morbidade infantil relacionadas ao HIV (STEVENS; LYALL, 2014).

A TARV consiste em um conjunto de fármacos os quais são os inibidores de entrada, inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e não nucleosídeos, inibidores da integrase e inibidores de protease. Dos 25 medicamentos aprovados para HIV, apenas 16 são licenciados para uso pediátrico. O presente trabalho concentrará o estudo de inibidores de transcriptase reversa, que também evitam que o RNA viral seja transformado em DNA, causando o término prematuro da síntese do DNA viral; ao inibir a DNA polimerase por ligação não competitiva, eles rompem um único sítio catalítico da enzima transcriptase reversa (VILLARROEL B, 2010).

### 3.1.3.1 Nevirapina

A nevirapina (Fig. 3) é um derivado sintético da dipiridodiazepina que inibe a transcriptase reversa (TR) específica do HIV-1 ligando-se diretamente à enzima, competindo com seu substrato e restringindo a produção de DNA viral. Em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, a nevirapina reduz a carga viral do HIV e aumenta a contagem de CD4, retardando ou prevenindo os danos ao sistema imunológico e reduzindo o risco de desenvolver AIDS (BARDSLEY-ELLIOT; PERRY, 2000).

**Figura 3 - Nevirapina**



**Fonte:** Autora

Apesar de apresentar baixas barreiras genéticas à resistência, a nevirapina é amplamente utilizada por sua eficácia, segurança e baixo custo, principalmente em

populações limitadas, podendo ser administrada em lactentes a partir dos 15 dias de idade (GOPALAN et al., 2017; VILLARROEL B, 2010).

Pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica e tem como limitação a baixa solubilidade em água (0,1 mg/mL) (VARSHOSAZ et al., 2018b). A nevirapina apresenta alguns problemas farmacocinéticos que devem ser estudados. É metabolizada pelo complexo enzimático do citocromo P450 microsomal hepático que inclui o CIP3A4/5 e o CIP2B6, funcionando como substrato e indutor do citocromo P450. A autoindução do metabolismo da nevirapina é geralmente estabelecida apenas entre a segunda e a quarta semanas após o início do tratamento, resultando em um aumento de 1,5 a 2 vezes na depuração oral, sendo maior em crianças pequenas do que em adolescentes. Essa autoindução retardada pode levar a concentrações plasmáticas de nevirapina potencialmente mais altas do que o esperado nas primeiras duas semanas (GOPALAN et al., 2017; LUZURIAGA et al., 1996). Além disso, as concentrações de nevirapina estão significativamente relacionadas à hepatotoxicidade (LEONARD; MCCOMSEY, 2003; WANG et al., 2011) e retardo de crescimento (LEONARD; MCCOMSEY, 2003; SWAMINATHAN et al., 2011).

Existem também desvantagens na adesão à TARV, portanto, métodos como o relatório dos pais/responsáveis e a contagem de comprimidos foram desenvolvidos de forma eficaz para identificar algumas barreiras (a criança não consegue engolir a pílula, efeitos colaterais da medicação, grande quantidade de medicamentos a tomar durante o dia) e permitir maior controle durante a administração terapêutica (FARLEY et al., 2008). Uma intervenção de enfermagem domiciliar também tem o potencial de melhorar a adesão à TARV (BAIN-BRICKLEY et al., 2011).

Para enfrentar as desvantagens deste fármaco, alguns pesquisadores desenvolveram sistemas de entrega dos tipos dispersões sólidas (DATTA et al., 2011; MADAN et al., 2017; PEETHA; REDDY, 2013; SANTOS, 2020), suspensões nanoparticuladas (SHEGOKAR; SINGH, 2011b), nanopartículas lipídicas sólidas (LAHKAR; KUMAR DAS, 2019), poliméricas (VARSHOSAZ et al., 2018b), entre outros. Entre todos os sistemas de entrega, existem sistemas de nanopartículas.

### **3.1.4 Nanotecnologia usada para terapia contra HIV**

A nanomedicina é uma das principais áreas da nanotecnologia, que se refere a uma intervenção médica altamente específica à escala molecular para o diagnóstico,

prevenção e tratamento de doenças. A importância da nanotecnologia em sistemas de liberação de medicamentos é habilidade para manipular moléculas e para a produção de dispositivos com funções programadas apresentando vantagens como aumentar a área superficial na liberação do fármaco e melhorar a solubilidade e biodisponibilidade assim como a farmacocinética do medicamento (ALLEN; CULLIS, 2004; PARK, 2008; SHEGOKAR; SINGH, 2011b). Na tabela 1 estão listados os principais trabalhos envolvendo sistemas nanoparticulados para o tratamento do HIV.

Entre os materiais que são utilizados para o desenvolvimento das nanopartículas, existem os biopolímeros como goma de cajueiro (DIAS et al., 2016; LIMA et al., 2018; PITOMBEIRA et al., 2015; VASCONCELOS SILVA et al., 2019), quitosana (FERNÁNDEZ-URRUSUNO et al., 1999; JANES et al., 2001; KUMAR et al., 2017; SMITHA et al., 2013), pululano (RAVI et al., 2014); polímeros sintéticos (CHAVES et al., 2017, 2018), entre outros.

**Tabela 1 – Sistemas nanoestruturados para HIV.**

Estudo	Resultados	Autores
Ativação de HIV latente usando nanopartículas carregadas de fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produção de nanopartículas lipídicas (NPL) carregadas com biostatina-2 de 219 nm.</li> <li>- A captação de NPL em células T CEM foi considerada eficiente e dependente da dose, temperatura e tempo.</li> <li>- As NPL apresentam vantagens no desenvolvimento de estratégias otimizadas para a ativação da latência do HIV.</li> </ul>	(KOVOCHICH; MARSDEN; ZACK, 2011)
Preparação de nanopartículas de poli (ácido láctico) (PLA) / quitosana (QTS) para aplicações de entrega de fármacos anti-HIV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A taxa de liberação de fármacos era menor em pH ácido em comparação com pH alcalino.</li> <li>- A taxa de liberação do fármaco era maior na formulação carregada com fármaco de 6% que carregada com fármaco a 3%.</li> <li>- As nanopartículas de PLA/QTS são um sistema portador promissor para a entrega controlada de medicamentos anti-HIV.</li> </ul>	(DEV et al., 2010)
Entrega direcionada de PSC-RANTES para prevenção de HIV-1 usando nanopartículas biodegradáveis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nanopartículas esféricas monodispersas de PSC-RANTES (PDI = 0,098 ± 0,054) (d = 256,58 ± 19,57 nm) foram fabricadas com uma eficiência de encapsulação de 82,23 ± 8,35%. Estudos de liberação <i>in vitro</i> demonstraram um perfil de liberação controlada de PSC-RANTES.</li> </ul>	(HAM et al., 2009)
Nanopartículas lipídicas sólidas aumentam a distribuição do inibidor da protease do HIV, Atazanavir, por uma linha de células endoteliais do cérebro humano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) esféricas com um tamanho médio de partícula de ~167 nm.</li> <li>- A administração de [3H] - atazanavir por SLNs levou a um acúmulo significativamente maior pela monocamada de células endoteliais em comparação com a solução aquosa da droga.</li> <li>- Além disso, a liberação de rodamina-123 pelos SLNs também resultou no aumento do acúmulo de células.</li> </ul>	(CHATTOPADHYAY et al., 2008)
Entrega intracelular de saquinavir em nanopartículas poliméricas biodegradáveis para HIV / AIDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nanopartículas lisas com forma esférica e tamanho médio de 200 nm.</li> <li>- Rápida absorção celular de nanopartículas de PEOP-CL encapsuladas com rodamina-123 foi observada em células THP-1.</li> <li>- As concentrações de saquinavir intracelular quando administrado na formulação de nanopartículas foram significativamente maiores do que na solução aquosa.</li> </ul>	(SHAH; AMIJI, 2006)
Inibição de HIV <i>in vitro</i> por direcionamento de fármacos antivirais usando nanopartículas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As nanopartículas aderiram inicialmente às células dos macrófagos, envolvendo-as completamente após 2 horas e completando a fagocitose em até 2 dias.</li> <li>- Nanopartículas feitas de PHCA ou HSA carregadas com análogos de nucleosídeos (AZT e ddC) mostraram atividade antiviral dependente da dose.</li> </ul>	(BENDER et al., 1994)

**Legenda:** T CEM: Células de transição endotelial-mesenquimal, PSC-RANTES: PSC-RANTES (N (alfa) (n-nonanoil) -des-Ser (1) - [L-tioprolil (2), L-ciclohexilglicil (3)] – RANTES (Regulado mediante

ativação, Normal T expresso e secretado), PEO-CL: poli (óxido de etileno) -modificado poli (epsilon-caprolactona), PHCA: polihexilcianoacrilato, HSA: albumina sérica humana.

## 3.2 BIOPOLÍMEROS

### 3.2.1 Utilização de biopolímeros para produção de sistemas nanoparticulados

Os biopolímeros são estruturas naturais, macromoléculas, constituindo uma fonte química para criar materiais funcionais. Os biopolímeros têm comprimentos de cadeia, sequências de monômeros e estereoquímica bem definidos que lhes conferem a característica de especialização ao determinar funções específicas. Eles são naturalmente abundantes e podem ser extraídos industrialmente em grandes quantidades ou como resíduos. Possuem estrutura química diversa que confere ótimas propriedades dependendo da origem e extração (SCHNEPP, 2013).

Para a nanotecnologia, os biopolímeros apresentam grandes vantagens (Tabela 2) tais como não toxicidade, biodegradáveis, baixo custo, são de ocorrência natural, biocompatíveis, entre outros (CHIVERE et al., 2020). Podem ser uma interessante alternativa para a indústria dos plásticos, alimentícia, farmacêutica e biomédica (TROVATTI et al., 2016; VALERO-VALDIVIESO; ORTEGÓN; USCATEGUI, 2013). Dentro da área farmacêutica podem ser usados para desenvolver sistemas nanoestruturados que favoreçam o carreamento de fármacos.

Algumas das técnicas usadas para o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados (Tabela 3) são complexação polieletrólítica, formação de micela, emulsificação evaporação de solvente, gelificação iônica, nanoprecipitação, diálises, reticulação iônica, etc.

Para alcançar as propriedades de interesse, o modo de preparação desempenha um papel vital. Portanto, é muito vantajoso ter técnicas de preparação para obter nanopartículas poliméricas (NPP) com as propriedades desejadas para uma aplicação particular. Embora algumas informações estejam disponíveis sobre as técnicas de preparação de NPP, elas estão dispersas na literatura e restritas a algumas áreas.

Entre todos os biopolímeros para a elaboração de nanopartículas pode se destacar a goma de cajueiro.

**Tabela 2 – Biopolímeros e suas vantagens**

Biopolímero	Vantagens
Gelatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não tóxico</li> <li>- Biodegradável</li> <li>- Barato</li> <li>- Pode ser reticulado</li> </ul>
Colágeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocorrência natural</li> <li>- Não antigênica</li> <li>- Biodegradável</li> </ul>
Quitosana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biocompatível</li> <li>- Biodegradável</li> <li>- Mucoadesivo</li> <li>- Abundantemente disponível</li> </ul>
Alginatos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biocompatível</li> <li>- Propriedades de transição sol-gel</li> <li>- Mucoadesivo</li> <li>- Não tóxico</li> </ul>
Ácido hialurônico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biocompatível</li> <li>- Alta viscoelasticidade</li> <li>- Não imunogênico</li> </ul>
Pululano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrofílico</li> <li>- Não cancerígeno</li> <li>- Não tóxico</li> </ul>

**Fonte:** Adaptado de CHIVERE et al. (2020)

**Tabela 3 – Uso de biopolímeros para a elaboração de nanopartículas**

Fármaco	Biopolímero	Método de produção de nanopartículas	Tamanho (nm)	PDI	Potencial Zeta (mV)	EE (%)	DL (%)	Outros resultados	Referencia
Insulina	Goma de cajueiro acetilada	Complexação polieletrólítica	460	0,2	+30,6	52,5	-	Liberação prolongada de insulina, dependente do pH sob condições intestinais simuladas.	(VASCONCELOS SILVA et al., 2019)
Anfotericina	Goma de cajueiro acetilada	Formação de micela	190–300	0,287 ± 0,03	-	73,42	11,3	Liberação sustentada por até 72 h.	(LIMA et al., 2018)
Nevirapina	Acetato butirato de celulose	Emulsificação evaporação de solvente	285,90 ± 3,98 - 894,50 ± 77,73	0,22 – 0,62	-2,7 - -9,88	74,87 - 85,68	-	Eficiência de liberação, (4 horas): 39,87 ± 4,50 para 74,55 ± 3,24. Não induz toxicidade celular.	(VARSHOSAZ et al., 2018a)
Metotrexato Dexametasona	Quitosana	Gelificação iônica	217,4 / 329,8	0,275 / 0,286	+26,9 / +19,5	~55 / ~10	-	Liberação mais rápida do fármaco em pH 5,8.	(KUMAR et al., 2017)
Diclofenaco dietilamina	Goma de cajueiro acetilada	Nanoprecipitação e diálise	79.37 / 302	0,257 ± 0,003 / 0,160 ± 0,032	-23,7 ± 1,040 / -32,9 ± 0,741	72,6 / 65,5	12,1 / 8,2	A permeação transdérmica atingiu 90% de penetração do fármaco.	(DIAS et al., 2016)

Fármaco	Biopolímero	Método de produção de nanopartículas	Tamanho (nm)	PDI	Potencial Zeta (mV)	EE (%)	DL (%)	Outros resultados	Referencia
Indometacina	Goma de cajueiro acetilada	Métodos de diálise	140	0,117	-47	-	46,7	Liberção de 84% de indometacina em 2 horas seguida de liberaçõ controlada por 72 horas.	(PITOMBEIRA et al., 2015)
Lopinavir	Pululano	Emulsificaçõ e evaporaçõ de solvente	~197	< 0,2	-3 ± 1	~75%	6,9 ± 1.5	Estabilidade > 3 meses. Padrõ de liberaçõ bifásica.	(RAVI et al., 2014)
Paclitaxel	Quitina	Reticulaçõ iônica	250 ± 50	-	+24 ± 3	55%	6,18%	Liberção sustentada de Paclitaxel (PTX).	(SMITHA et al., 2013)
Insulina	Quitosana	Gelificaçõ ionotrópica	300 – 400		+54 – +25	> 87	> 55	Cinética de liberaçõ rápida de insulina	(FERNÁNDEZ-URRUSUNO et al., 1999)

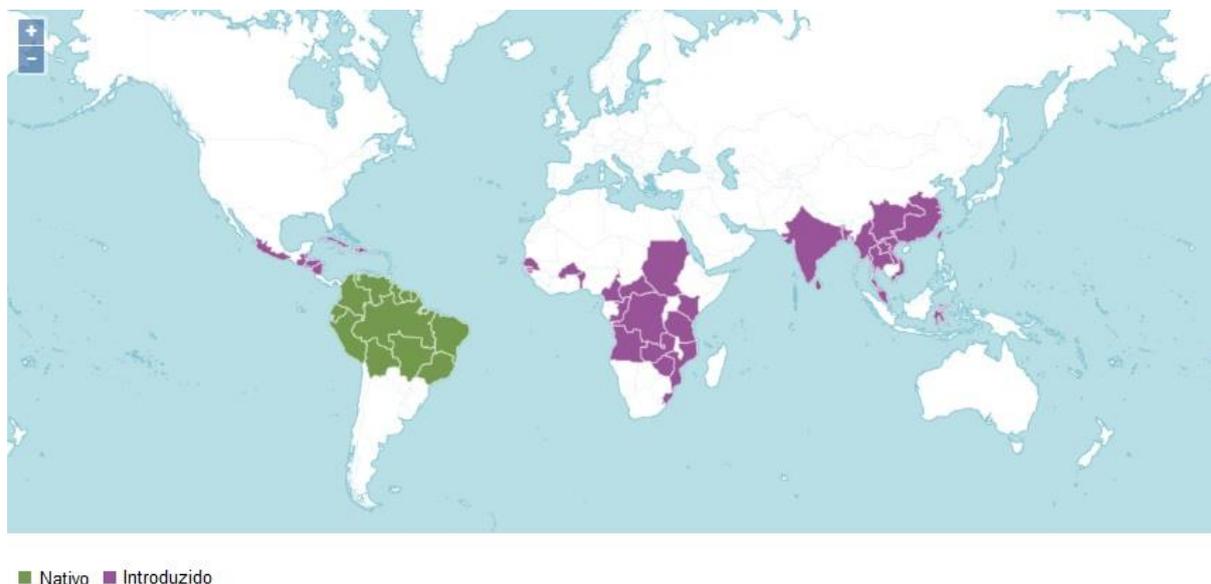
**Legenda:** PDI= Índice de polidisperçõ, EE = eficiênci de encapsulaçõ, DL = carga do medicamento.

### 3.3 GOMA DO CAJUEIRO

#### 3.3.1 Origem e características gerais

*Anacardium occidentale* L., membro da família Anacardiaceae, é uma planta com considerável valor econômico e medicinal. É comumente conhecido como cajueiro e é nativo da Bolívia, Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste), Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Peru, Suriname, Trinidad-Tobago, Venezuela (Fig. 4) (DA SILVA et al., 2018; PLANTS OF THE WORLD ONLINE, 2020). A goma de cajueiro (GC) é um polissacarídeo extraído de uma fonte de baixo custo e facilmente disponível como exsudato natural produzido pelas células epiteliais da casca em resposta a estímulos mecânicos ou ataques de patógenos (PITOMBEIRA et al., 2015; RIBEIRO et al., 2016). De Paula (1990) desenvolveu um método de purificação do exsudato simples que consiste na dissolução em água destilada à temperatura ambiente com ajuste do pH, filtração, diálise e liofilização (DA SILVA; DE PAULA; FEITOSA, 2007; DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998a; RODRIGUES; DE PAULA, 1990).

**Figura 4** – Distribuição de *Anacardium occidentale* no mundo.

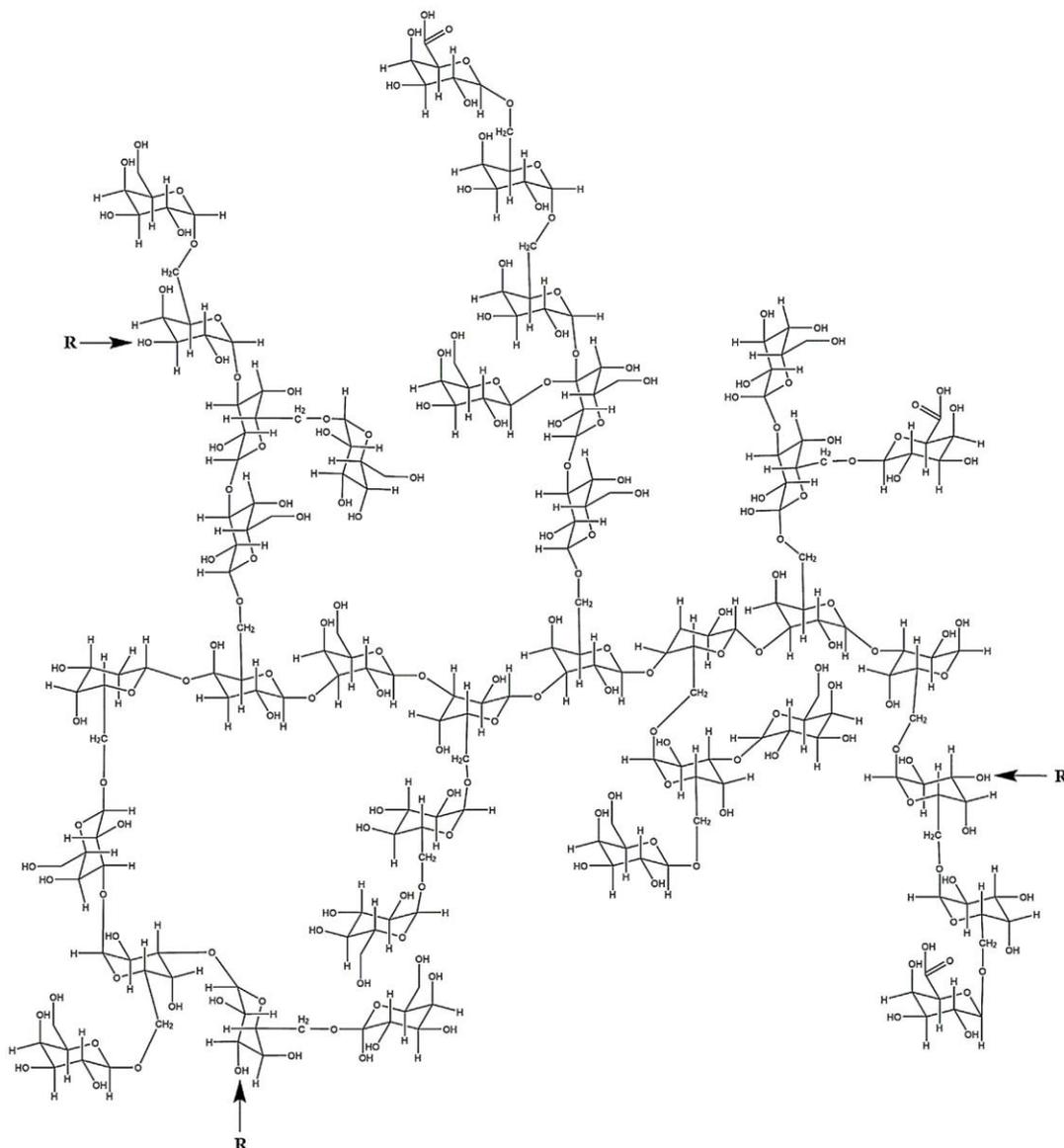


**Fonte:** PLANTS OF THE WORL ON LINE (2020)

A goma do cajueiro é composta por galactose 72-73%, arabinose 4,6-5%, glucose 11-14%, ramnose 3-4%, manose 1% ácido glucurônico 4-6,5%. Além disso,

foram encontradas três espécies de unidades ramificadas no núcleo galactan: ligadas em 1→3, em 1→6, em 1→3→6 (Fig. 5) (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998a; DE PAULA; RODRIGUES, 1995; RIBEIRO et al., 2016).

**Figura 5** - Representação de um fragmento da goma de cajueiro. R representa D-manose, L-ramnose, a L-arabinose ou 1,2-arabinose ligadas as cadeias



Fonte: RIBEIRO et al., 2016.

A goma é um biopolímero parcialmente solúvel em água a temperatura ambiente que apresenta uma reduzida viscosidade em solução que pode ser modificada após adição de ácidos e álcalis, com uma energia de ativação de aproximadamente 6 kJ/mol, apresenta comportamento pseudoplástico não

newtoniano, com pouca interação intra e intermolecular, semelhantemente a goma arábica e menor em relação a outras gomas, como a goma de caraia, tragacanto que quando em concentração de 1% apresentam uma faixa de viscosidade de 1100-3400 mPas em relação a goma de cajueiro na mesma proporção sendo 1,0 a 1,8mPas (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998b; DE PAULA; RODRIGUES, 1995; ZAKARIA; RAHMAN, 1996).

A GC comparada com a goma arábica, apresentou 50% mais de inchamento, uma capacidade de absorção de óleo 36% menor, uma solubilidade levemente menor (4-8%) e consistência menor (PORTO; AUGUSTO; CRISTIANINI, 2014).

Fatores como temperatura e pH do meio tem forte influência na solubilidade e viscosidade do polissacarídeo, o aumento da temperatura eleva sua solubilidade em água, entretanto reduz sua viscosidade, devido as reações de hidrólise que ocorrem nos monossacarídeos, interrompendo as interações físicas existentes. Relacionado ao pH tem-se uma máxima viscosidade quando a goma em solução estar numa faixa de pH abaixo de 5, quando os grupamentos iônicos estão em momento neutro, não ionizados (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998b; DE PAULA; RODRIGUES, 1995; ZAKARIA; RAHMAN, 1996).

A GC é utilizada em diversas pesquisas apresentando ótimos resultados. Na área alimentícia como recobrimento, protetores ou embalagens biodegradáveis para alimentos (MOREIRA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2018, 2020b), no encapsulamento de chá verde para incremento dos compostos bioativos (SILVA et al., 2018), espessante para sucos e refrescos (OLIVEIRA et al., 2020b) e emulsificante (PORTO; CRISTIANINI, 2014).

Um dato inovador é o uso de nanopartículas de prata e GC acetilada para o desenvolvimento de impressões digitais latentes em superfícies porosas de forma prática e rápida, o que permite o desenvolvimento de um produto para ser utilizado inclusive na cena do crime. Outra vantagem é o processo de síntese: simples, rápido, de baixo custo e utilizando material biocompatível e biodegradável como estabilizador, proporcionando um material atóxico para especialistas. Além disso, pode ser descartado após o uso sem agredir o meio ambiente (BRANDÃO et al., 2020).

Por outro lado é usada também na área farmacêutica com efeitos farmacológicos estudados tais como ação muco protetora (NICOLAU et al., 2019), anti-inflamatória (FILHO et al., 2017; VIEGAS et al., 2006), antitumoral (BARROS et al., 2020), antimicrobiana (CAMPOS et al., 2012) entre outras.

As gomas apresentam desafios quando utilizadas na liberação controlada de fármacos pois são geralmente solúveis em água por conta da presença de um número excessivo de grupos –OH que formam ligações de hidrogênio com moléculas de água. No entanto, elas são preferidas em comparação com materiais sintéticos devido à sua baixa toxicidade, baixo custo, disponibilidade e por serem metabolizadas pela microflora intestinal (PRAJAPATI et al., 2013; RANA et al., 2011).

Alguns dos problemas associados ao uso das gomas incluem taxas descontroladas de hidratação, solubilidade dependente do pH e a possibilidade de contaminação microbiana. As reações de modificação química na sua estrutura minimizam esses inconvenientes e facilitam seu uso na entrega de fármacos (RIBEIRO et al., 2016). Várias modificações na GC já foram realizadas a fim de torná-las adequadas para aplicações na entrega de fármacos.

A GC foi acetilada (GCA) utilizando uma rota com uso de piridina e nanopartículas poliméricas carregadas com indometacina (IND) foram produzidas pelo método de diálise. As nanopartículas apresentaram tamanho médio de 179 nm (PITOMBEIRA et al., 2015). Ainda utilizando GCA, métodos de nanoprecipitação e diálise foram empregados para obtenção de nanopartículas carregadas com diclofenaco de dietilamina (DIAS et al., 2016).

Por meio de um método de modificação verde utilizando NaOH, foi produzida GCA para o carregamento de insulina apresentando potencial para a liberação do fármaco após administração oral das nanopartículas (VASCONCELOS SILVA et al., 2019). Nanopartículas com NVP foram preparadas e apresentaram 70% de eficiência de encapsulação e perfil de liberação prolongada, corroborando sua potencial aplicação na entrega de princípios ativos hidrofóbicos (LIMA et al., 2018).

Outra das associações de GCA foi estudada com epiisopiloturina para a produção de nanopartículas com efeito antiinflamatório e anti-esquistossômico, as quais apresentaram resultados favoráveis para tal fim (DO AMARAL RODRIGUES et al., 2019).

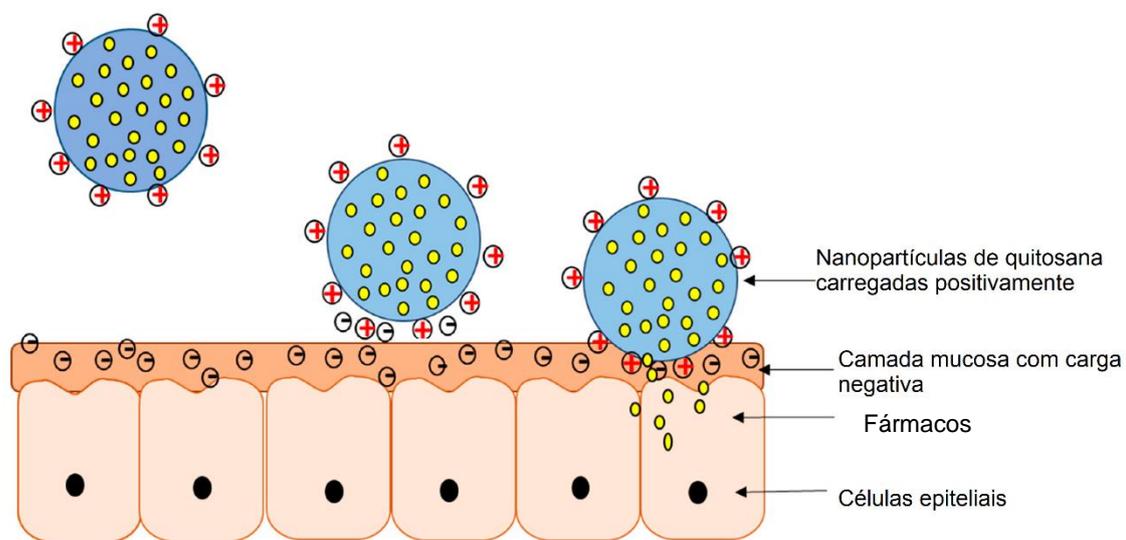
Através de todos esses estudos a GC e suas modificações químicas apresentaram propriedades físico-químicas desejáveis, sugerindo sua utilidade como matriz polimérica para carregamento de diversas classes de fármacos.

### 3.4 QUITOSANA

A quitosana (QTS) é um polímero derivado da quitina, um polissacarídeo presente na natureza em crustáceos e em algumas espécies de fungos. Este polímero é obtido por desacetilação da quitina, podendo aparecer no mercado com diversos graus de desacetilação, assim como com diversos pesos moleculares. Estruturalmente, a QTS é um poli(2-amino 2-deoxi D-glucopyranose), no qual as unidades de repetição estão ligadas por ligações  $\beta$  1-4. Possui grupos hidroxil e grupos amino reativos, que por modificação química nos permitem a obtenção de derivados com propriedades diferentes, possibilitando diversas aplicações. O polímero é largamente usado, não só na indústria farmacêutica (excipiente, composição de produtos para emagrecimento), como na indústria alimentar, na agricultura, na indústria de cosméticos, tratamento de águas, etc. O interesse por este polímero tem sido crescente nos últimos anos, principalmente pela sua abundância na natureza, pelas suas propriedades físico-químicas, por ser biodegradável e por não apresentar toxicidade (FERREIRA, 2012; RIBEIRO, 2007; YOU et al., 2013).

A quitosana tem sido usada como veículo em nanopartículas poliméricas para a administração de fármacos por várias vias de administração. Nanopartículas (NP) preparadas com quitosana e derivados de quitosana tipicamente possuem uma carga superficial positiva onde se produzem interações iônicas entre os grupos amino carregados positivamente na quitosana e a camada de gel de muco intestinal carregada negativamente, tornam-as mucoadesivas, contribuindo para a liberação sustentada do fármaco (Fig. 6). A quitosana apresenta baixa toxicidade tanto *in vitro* quanto em alguns modelos *in vivo* (GEORGE; ABRAHAM, 2006; MOHAMMED et al., 2017).

**Figura 6** – Nanopartículas poliméricas carregadas com fármacos revestidas com quitosana



**Fonte:** Adaptado de MOHAMMED et al., 2017.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

O exsudato do cajueiro foi coletado de árvores do gênero *Anacardium occidentale* L., nativas de Parnaíba, Piauí–Brasil. A goma do cajueiro ( $M_w = 2,35 \times 10^4$  g/mol) foi purificada pelo método proposto por (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998b). A nevirapina foi recebida como doação da indústria Farmanguinhos (Rio de Janeiro, Brasil). A quitosana de baixo peso molecular (50 kDa) foi adquirida do Sigma-Aldrich Chemie (França). Todos os outros reagentes foram de grau analítico.

### 4.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA GOMA DO CAJUEIRO ACETILADA

#### 4.2.1 Obtenção da goma do cajueiro acetilada

A goma de cajueiro acetilada (GCA) foi sintetizada conforme descrito por PITOMBEIRA et al. (2015).

A goma de cajueiro (GC) (1 g) foi suspensa em 20 mL de formamida e dissolvida com agitação vigorosa a 50 °C. Piridina (6 mL) e anidrido acético (15 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 24 h. A goma de cajueiro acetilada (GCA) foi precipitada com 400 mL de água, filtrada, lavada com água e seca ao ar quente (40 °C) (PITOMBEIRA et al., 2015).

#### 4.2.2 Caracterização por Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

GC e a GCA foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho usando espectrofotômetro FT-IR PerkinElmer, espectro 400, no módulo ATR, na faixa de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.2.3 Ensaio de solubilidade da goma do cajueiro

O teste de solubilidade dos polímeros GC e GCA, foi realizado segundo a metodologia de Vasconcelos Silva et al. (2019, p.602) 30 mg de cada polímero foi suspenso em 2 mL de água e agitado no vórtex por 5 min. Em seguida, foram

colocados em uma incubadora por 24 h a 30 °C, sob agitação de 200 RPM. Os experimentos foram realizados em triplicata.

Após essa etapa foram centrifugados por 30 minutos a 3.600 RPM. O sobrenadante foi descartado e o precipitado foi seco em estufa a 40 °C por 24h. O cálculo de coeficiente de solubilidade foi realizado conforme fórmula a seguir.

**Equação 1:** 
$$S = \frac{m \times 100}{m_i}$$

$m$  = massa inicial ( $m_i$ ) – massa recuperada;  $S$  = coeficiente de solubilidade

### 4.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTICULAS

#### 4.3.1 Nanopartículas não recobertas

As nanopartículas não recobertas foram preparadas seguindo a técnica de evaporação de solvente em emulsão única (CHAVES et al., 2018). Foram preparadas duas formulações nomeadas NP1-NVP e NP2-NVP. Para a primeira formulação, GCA 20 mg e NVP 10 mg foram agregadas e suspendidas em 2 mL de acetona. Esta fase orgânica foi adicionada lentamente à água 10 mL, sob sonicação, durante 2 min, com amplitude de 70%. Água foi então usada para completar o volume final até 20 mL. A dispersão final foi mantida sob agitação magnética (Multiposition Magnetic Stirrer, Model 752A/6, Fisatom, Brasil) a 350 rpm e temperatura ambiente para evaporação completa do solvente orgânico. A outra formulação mudou unicamente de acetona para 2 mL da mistura de acetona/DMSO (1:1). Nanopartículas não carregadas (NPs) foram obtidas para a formulação selecionada, seguindo o mesmo procedimento.

#### 4.3.2 Nanopartículas recobertas

As nanopartículas foram recobertas com quitosana. Para obter a solução de quitosana, o polímero foi dissolvido em solução de ácido acético a 1% (v/v) com agitação por 12 h, devido à sua baixa solubilidade quando o pH é maior que 6,5 (GALLARDO et al., 2019). O recobrimento envolve a adição por gotejamento de uma solução contendo 0,025% e 0,05% (p/v) de quitosana à suspensão de nanopartículas de GCA e nevirapina (1:2). Preparou-se uma formulação à temperatura ambiente sob agitação magnética a 500 rpm durante 40 min, as nanopartículas foram codificadas

com os nomes de NP2 - QTS (0,025%) – NVP e NP2 - QTS (0,05%) – NVP. Nanopartículas não carregadas (NP2-Branco) foram recobertas para a formulação NP2-NVP, seguindo o mesmo procedimento.

#### 4.3.3 Análise do tamanho das partículas e Índice de polidispersão (PDI)

As medidas do tamanho das partículas e o índice de polidispersão foram realizados através do espalhamento dinâmico de luz (espectroscopia de correlação de fótons) utilizando um analisador de partícula Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., UK), 2 mL de cada suspensão de nanopartículas foram centrifugadas a 4.000 RPM por 2 minutos. As medições foram realizadas em triplicata a 25°C com uma detecção de ângulo de 90°. Dados foram apresentados como a distribuição média do tamanho e o desvio padrão do tamanho das partículas.

#### 4.3.4 Potencial zeta

A carga superficial das nanopartículas foi determinada por eletroforese doppler laser, utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., UK). As medições foram realizadas em uma célula de eletroforese capilar dobrada (Malvern Instruments Ltd., UK) a 25°C, 2 mL de cada suspensão de nanopartículas foram centrifugadas a 4.000 RPM por 2 minutos. A análise de potencial zeta, foram realizadas em triplicata e os dados foram apresentados como média e desvio padrão.

#### 4.3.5 Eficiência de encapsulação de nevirapina (EE)

A eficiência da encapsulação de nevirapina foi determinada por método indireto, segundo a fórmula a seguir (OLIVEIRA et al., 2020a).

**Equação 2:** 
$$EE = \frac{\text{massa inicial do fármaco} - \text{fármaco recuperado}}{\text{massa inicial do fármaco}} \times 100$$

Nanopartículas contendo nevirapina (100 uL) foram colocadas em um eppendorf com capacidade para 2 mL, e diluídas em 1900 uL de água ultrapura, separadas do sobrenadante aquoso contendo nevirapina livre por centrifugação (11.000 rpm por 40 min a 25 °C), a quantidade de nevirapina livre foi determinada em triplicata com espectrofotômetro Varian Cary 50 UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara,

Califórnia, EUA), na absorvância de 283 nm, usando uma cubeta de micro quartzo (10 mm de caminho óptico). A diferença entre a quantidade inicial de nevirapina e a nevirapina no sobrenadante corresponde à quantidade de nevirapina retida nas nanopartículas.

#### 4.3.6 Carga do fármaco (DL)

A carga do fármaco nevirapina foi determinada por método indireto, segundo a fórmula a seguir (DIAS et al., 2016; LIMA et al., 2018).

$$\text{Equação 3: } DL (\%) = \frac{\text{Massa inicial do fármaco} - \text{massa recuperada}}{\text{massa inicial do polímero} + \text{massa inicial do fármaco}} \times 100$$

#### 4.3.7 Análise morfológica

A morfologia das nanopartículas foi analisada por Microscopia de Força Atômica (MFA). As amostras foram diluídas na proporção de 1:10 (v/v) e deixadas em banho ultrassônico por 30 minutos. Posteriormente foi retirada uma alíquota de 10 µL de cada amostra e depositada em uma superfície de mica, em seguida foi deixada por 15 minutos em uma estufa a uma temperatura de 36 °C, para a secagem e realização da análise. O equipamento utilizado para a análise foi o TT-AFM (AFM Workshop - EUA) no modo contato intermitente, utilizando as pontas de Silício da TED PELLA (TAP300-G10) em uma frequência de amplitude aproximadamente 239 kHz. O programa Gwyddion 2.45, foi utilizado para tratar as imagens e obter o tamanho (nanômetros) das nanopartículas. A análise estatística dos resultados obtidos foi realizada com o uso do programa GraphPad Prism 6, bem como obter histogramas de tamanho das nanopartículas.

#### 4.3.8 Teste de liberação *in vitro*

Para caracterizar o perfil de liberação de nevirapina em condições que simulam o trato intestinal, 8 mg de nanopartículas liofilizadas foram colocadas em uma membrana de diálise (14 kDa) em 7 mL de tampão fosfato pH 6,8 sem pancreatina (37 °C) com agitação constante de 120,00 RPM, em quadruplicata. As amostras foram recolhidas e substituídas pelo mesmo volume de meio de incubação em tempos pré-determinados durante 8 horas. Para determinação da nevirapina liberada das

nanopartículas, as amostras foram analisadas com espectrofotômetro Varian Cary 50 UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA), na absorvância de 283 nm, usando uma cubeta de micro quartzo (10 mm de caminho óptico).

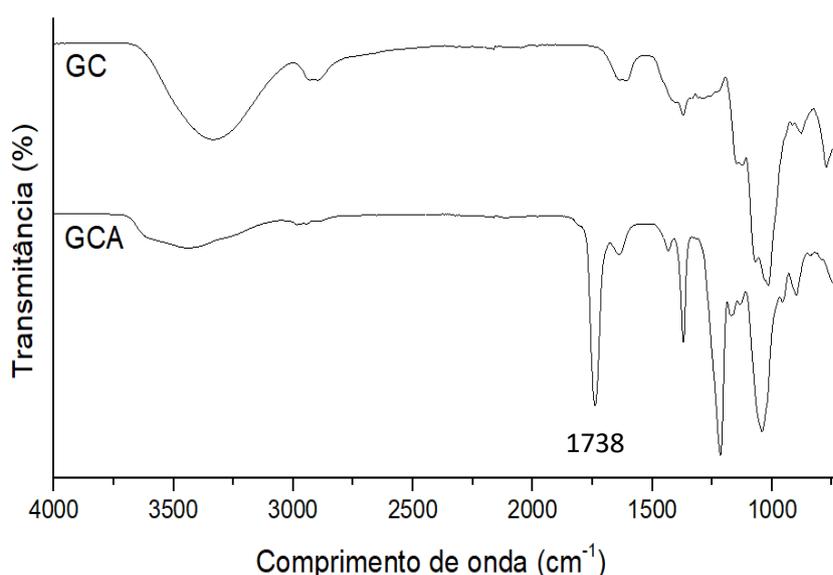
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA GOMA DE CAJUEIRO

No presente estudo, a goma de cajueiro foi modificada para introduzir grupos acetil graças ao anidrido acético na presença de piridina por meio de catálise por formamida em condições adequadas (DIAS et al., 2016; PITOMBEIRA et al., 2015).

Para confirmar a modificação química foi realizada a análise de FTIR, como é mostrado na Fig. 7. A GC sem modificação, apresenta bandas características na região  $3342\text{ cm}^{-1}$  devido ao alongamento do  $\text{-OH}$ , um pequeno pico  $2933\text{ cm}^{-1}$  atribuído às vibrações de alongamento  $\text{CH}$  e uma absorção a  $1014\text{ cm}^{-1}$  devido as vibrações de estiramento do  $\text{C-O-C}$  dos enlaces glicosídeos. De acordo com a literatura, a reação de acetilação é confirmada pela presença da banda em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , essa banda se refere ao grupo  $\text{C=O}$  onde se verifica a inserção de grupos acetila na goma cajueiro. A estrutura da goma foi preservada após a modificação já que a GCA apresenta um alongamento em  $3356\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{-OH}$ ) e um pico  $1041\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C-O-C}$ ), semelhantes na GC (DIAS et al., 2016; PITOMBEIRA et al., 2015), os deslocamentos também confirmam alteração estrutural .

**Figura 7** - Espectros de FTIR para goma de cajueiro (GC) e goma de cajueiro acetilada (GCA)



Fonte: Autora

Na determinação do coeficiente de solubilidade dos polímeros, a GC apresentou um coeficiente de 95,43 ( $\pm 0,62$ ) g/100 g de água e a GCA obteve um coeficiente de solubilidade de 10,4 ( $\pm 0,66$ ) g/100 g de água, tais dados foram superiores ao apresentado por Pitombeira ou inferior ao de Segundo Vasconcelos Silva et al. (2019), que realizaram a modificação utilizando NaOH, e apresentaram um coeficiente de 97,7 ( $\pm 0,42$ ) g/100 g de água para GC e para GCA de 82,3 ( $\pm 2,52$ ) g/100 g de água. Essa reação é mais branda, pois confere a estrutura carga negativa ao polímero. Já a acetilação pela metodologia de Pitombeira et al. (2015) apresentou um polímero menos solúvel, pois a reação com a piridina é mais reativa e eficiente, garantido uma maior hidrofobização do polissacarídeo. As divergências desses coeficientes se dão devido às diferentes metodologias da síntese de acetilação, os reagentes são diferentes, mas a modificação final foi realizada.

## 5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTICULAS

### 5.2.1 Nanopartículas não recobertas

Uma característica que favorece a formação dos sistemas é que ao submeter a goma de cajueiro hidrofílica ao processo de acetilação, ela ganha partes hidrofóbicas tornando-se um biopolímero anfifílico que permite o transporte e a liberação de fármacos pouco solúveis em meios aquosos, o que garante a estabilidade coloidal das nanopartículas (ABRIATA et al., 2017; LIMA et al., 2018; PITOMBEIRA et al., 2015).

Na metodologia abordada neste trabalho não foi necessário o uso de agente surfactante na fase aquosa para obtenção dos sistemas poliméricos. Segundo Cardial (2019), têm-se estudado a acetilação de polissacarídeos visando a formação de nanopartículas em sistemas auto-organizados, geradas a partir de biopolímeros anfifílicos aplicáveis para o carregamento de princípios ativos hidrofóbicos (CARDIAL, 2019).

Tendo em vista que as interações solvente-água desempenham um papel fundamental durante o processo de difusão em cadeia, os parâmetros de solubilidade dos solventes foram inicialmente utilizados para explicar essa tendência. Os parâmetros de solubilidade de uma substância em um solvente expressam a afinidade entre moléculas semelhantes. Um primeiro requisito da solubilidade mútua é que o

parâmetro de solubilidade ( $X_{s-w}$ ) do soluto e o do solvente não sejam muito diferentes. Quanto menor for a diferença, maior será a afinidade. Os solventes orgânicos com maior afinidade pela água promovem uma difusão mais eficiente do solvente (partição do polímero) na fase aquosa, o que por sua vez condiciona a formação de formulações coloidais menores (BECK-BROICHSITTER; NICOLAS; COUVREUR, 2015; GALINDO-RODRIGUEZ et al., 2004).

O tamanho médio de partícula do sistema nanoestruturado determinado por espalhamento de luz dinâmico foi de 221,3 nm para nanopartículas da formulação NP1-NVP e 215,7 nm para NP1-Branco. Assim também de 127,2 nm para nanopartículas da formulação NP2-NVP e 220,8 nm para NP2-Branco segundo a Tabela 4. A confirmação da formação das nanopartículas foi dada pela presença do efeito de Tyndall, através da visualização da suspensão opalescente e o aquecimento da suspensão após sonicação.

**Tabela 4** - Tamanho e Potencial Zeta nanopartículas sem revestimento

	Tamanho	PDI	Potencial Zeta (mV)	EE	DL
NP1-Branco	215,7 ± 1,5	0,127 ± 0,01	-41,4 ± 0,4	-	-
NP1-NVP	221,3 ± 19,9	0,293 ± 0,08	-39,7 ± 2,2	80,9 ± 0,22	27,3 ± 0,26
NP2-Branco	220,8 ± 1,0	0,156 ± 0,01	-33,0 ± 0,4	-	-
NP2-NVP	127,2 ± 17,7	0,167 ± 0,05	-44,7 ± 3,4	89,6 ± 0,97	30,15 ± 0,53

**Legenda:** NP1 = fase orgânica acetona, NP2 = fase orgânica acetona + DMSO (1:1).

**Fonte:** Autora

Neste estudo foram elaboradas duas formulações com diferentes solventes orgânicos para estudar qual delas apresenta as condições mais favoráveis em relação ao tamanho de partícula, PDI, zeta e eficiência de encapsulamento. Um tamanho menor de nanopartículas era esperado quando combinação de acetona/DMSO uma vez que a mistura apresenta um parâmetro de interação solvente-água menor em comparação com acetona. Alguns pesquisadores usaram o DMSO (BECK-BROICHSITTER; NICOLAS; COUVREUR, 2015; DO AMARAL RODRIGUES et al., 2019; GALINDO-RODRIGUEZ et al., 2004; LIMA et al., 2018; PITOMBEIRA et al., 2015; RICHTER et al., 2018, 2020) e acetona (ABREU et al., 2016; DIAS et al., 2016)

como solvente para a preparação de nanopartículas de goma de cajueiro, obtendo sistemas potenciais como carreadores de fármacos.

As nanopartículas apresentaram índice de polidispersão de 0,29 e 0,17 para NP1-NVP e NP2-NVP, respectivamente, indicando boa distribuição do tamanho das partículas, quer dizer uma reduzida polidispersividade entre elas. Organizações de padrões internacionais (ISOs) estabeleceram que valores de PDI <0,05 são mais comuns para amostras monodispersas, enquanto valores > 0,7 são comuns para uma distribuição de partículas de tamanho amplo (por exemplo, polidispersa) (MUDALIGE et al., 2018).

O potencial zeta (ZP) também denominado efeito eletroforético é a carga elétrica global da superfície de uma partícula colóide que se move em um campo eletromagnético, a que é mensurada pela sua velocidade por unidade de campo elétrico que é aplicado sobre a dispersão de íons no diluente com força iônica (BHATTACHARJEE, 2016; MAYORAL; MORENO; SAN MARTÍN-MARTÍNEZ, 2014). Para avaliar a superfície de carga das nanopartículas, as dimensões positivas ou negativas de ZP são determinadas identificando para qual eletrodo as partículas se movem durante a eletroforese (BHATTACHARJEE, 2016). Os resultados mostram que as nanopartículas são negativamente carregadas com valores de potencial zeta de -39,7 mV para as NP1-NVP e -44,7 para as NP2-NVP, indicando um sistema estável. A carga superficial da nanopartícula medida pelo potencial zeta é um parâmetro importante para a caracterização dos sistemas de liberação de fármacos, pois determina a interação e penetração através das barreiras fisiológicas de absorção intestinal (KUMARI; YADAV; YADAV, 2010).

A eficiência da encapsulação de NVP indica a quantidade de NVP aprisionada e retida no sistema de nanopartículas. O valor da eficiência de encapsulação da NVP nas nanopartículas foi de 80,9% (NP1-NVP) e 89,6% (NP2-NVP), os sistemas preparados com GCA apresentaram uma maior eficiência de encapsulação em comparação com outros estudos baseados na preparação de nanopartículas com acetato butirato de celulose e poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) com valores de 75,89% e 20–75% respectivamente (KUO; LIN; WANG, 2011; VARSHOSAZ et al., 2018a). Por outro lado, a DL foi de  $27,3 \pm 0,26$  e  $30,15 \pm 0,53$  das formulações, respectivamente.

Segundo os resultados obtidos se conclui que a formulação de NP2-NVP apresentou melhores condições de tamanho para posterior revestimento, e porque apresentaram porcentagem mais altas de EE e DL.

### 5.2.2 Nanopartículas recobertas

A importância do uso da GCA e a QTS é que favorece a formação de nanopartículas devido à diferença de cargas negativa e positiva respectivamente (ABREU et al., 2012). Deve, no entanto, realçar-se que a QTS é pouco solúvel a pH 6,5, condicionando a sua atividade de promotor de absorção, em especial, nas mucosas com este pH de que é exemplo de uma parte significativa do intestino. Mas também ele é solúvel em pH ácidos, portanto, a reação com GCA deve manter o sistema mais estável (RIBEIRO, 2007; YOU et al., 2013).

O tamanho médio de partícula do sistema nanoestruturado recoberto foi de 437,3 nm para nanopartículas com QTS 0,025% e 596,5 nm para nanopartículas com QTS 0,05%, como mostrado na Tabela 5. Para ambos casos as nanopartículas sem fármaco apresentaram menor tamanho sendo 403,5 nm e 452,9 nm para uma e outra formulação. Em comparação com as nanopartículas não recobertas, as recobertas são de tamanho maior o que sugere revestimento com quitosana.

Um estudo similar demonstra que se pode observar uma tendência, segundo a qual ao aumentar o teor de quitosana na matriz, foram obtidas partículas maiores. Uma explicação provável é que o aumento da proporção de quitosana na matriz leva a uma redução nas interações goma-quitosana e, conseqüentemente, favorece a formação de partículas ligadas por interações de hidrogênio quitosana entre suas cadeias (interações intercadeias); o grupo amino positivo da quitosana causa repulsão entre as cadeias, levando a tamanhos elevados de nanopartícula (ABREU et al., 2012).

As nanopartículas apresentaram índice de polidispersão de 0,25 e 0,32 para NP2-QTS (0,025%) e NP2-QTS (0,05%), respectivamente, indicando uma boa distribuição do tamanho das partículas.

**Tabela 5** - Tamanho e potencial Zeta das nanopartículas revestidas de QTS.

	Tamanho	PDI	Potencial Zeta (mV)
NP2 - QTS (0,025%) - Branco*	403,5 ± 5,2	0,283 ± 0,07	+61,5 ± 4,6
NP2 - QTS (0,025%) - NVP*	437,3 ± 14,0	0,250 ± 0,02	+54,3 ± 1,5
NP2 - QTS (0,05%) - Branco*	452,9 ± 9,6	0,263 ± 0,02	+64,0 ± 1,3
NP2 - QTS (0,05%) - NVP*	596,5 ± 16,9	0,327 ± 0,06	+62,5 ± 1,4

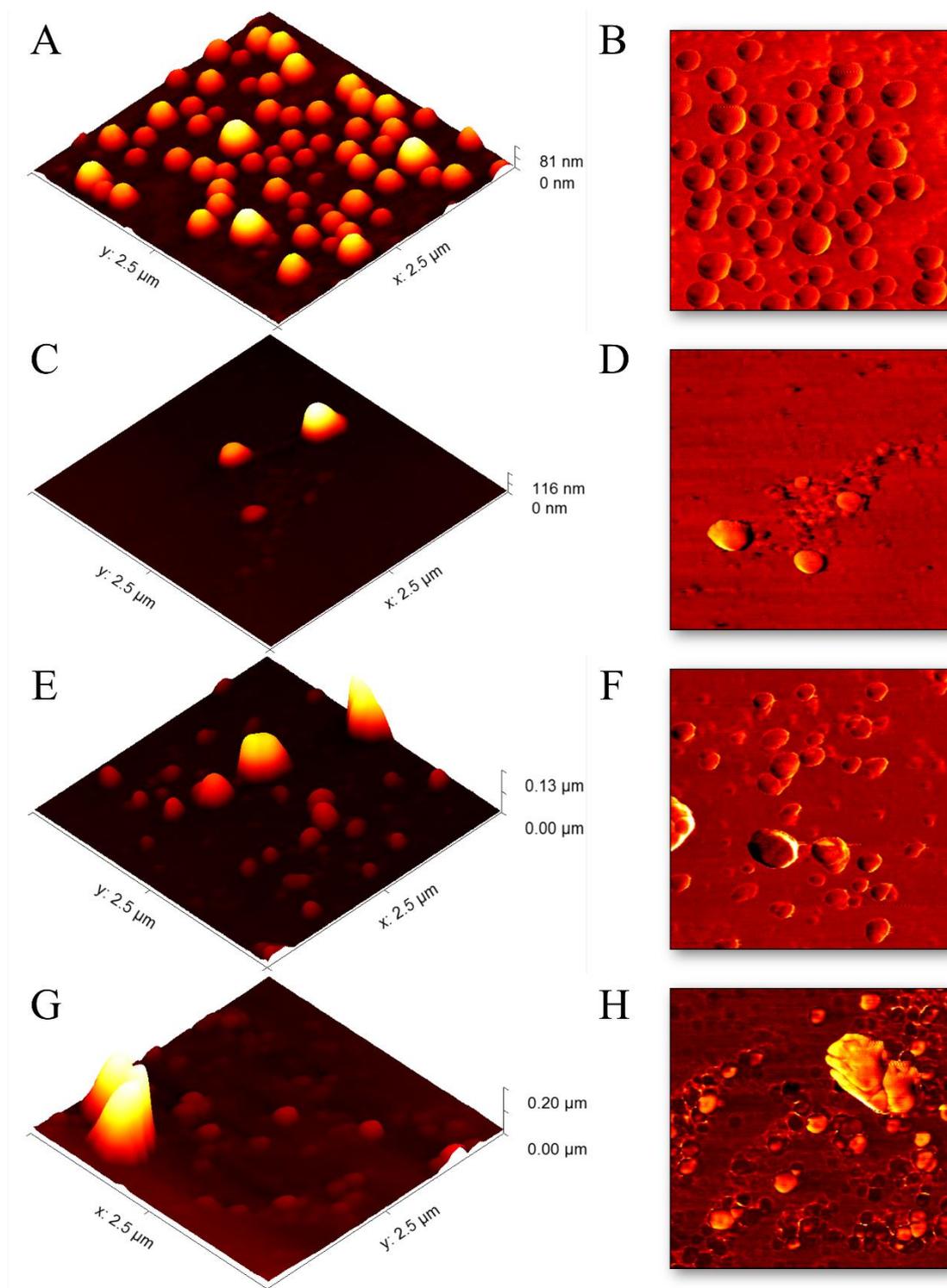
**Legenda:** \*NP2 – DMSO + Acetona (1:1). A proporção de suspensão de NP2 + QTS usada foi 2:1.

**Fonte:** Autora

O potencial zeta mudou com relação as nanopartículas não revestidas devido a QTS ser um polímero catiônico, o valor para as nanopartículas de concentração 0,025% foi de +54,3 mV (+61,5 mV sem fármaco) e para as de 0,05% de concentração foi de +62,5 mV (+64,0 mV sem fármaco). Os resultados do potencial zeta indicam a estabilidade eletrostática das nanopartículas com valores superiores a  $\pm 30$  mV, (em modulo) relacionados às nanopartículas com menor tendência de formação de agregados (BENITA; LEVY, 1993; PITOMBEIRA et al., 2015).

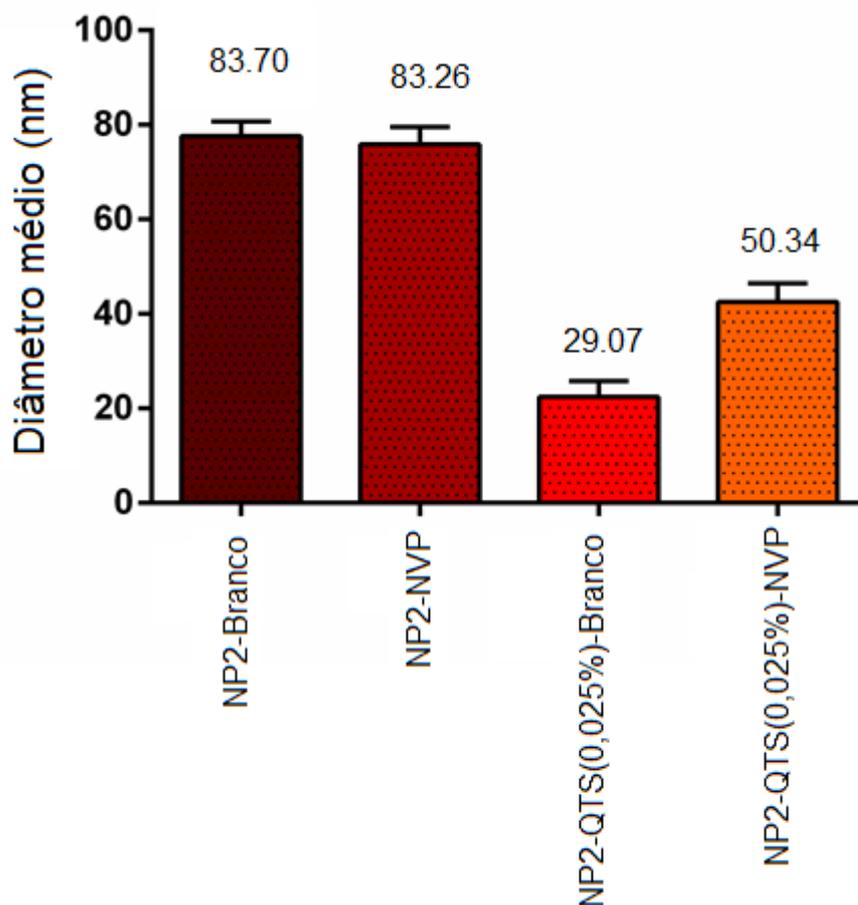
Foi determinada a morfologia das nanopartículas sem e com revestimento, segundo a Figura 8, na qual pode-se evidenciar nanopartículas esféricas, em geral lisas devido à natureza elástica do polímero, que se adapta a diferentes formas reduzindo as condições e possíveis imperfeições superficiais (DO AMARAL RODRIGUES et al., 2019). Observou-se que os tamanhos médios das nanopartículas avaliados por microscopia de força atômica (AFM) (Figura 9) foram menores do que os determinados por DLS. A análise de AFM apresenta informações em três dimensões, sendo normalmente usado o eixo z para determinar o diâmetro das partículas. A análise do tamanho determinado pelo DLS é uma medida indireta, uma vez que as dimensões são avaliadas por meio do raio hidrodinâmico, medido a partir do espalhamento da luz (OLIVEIRA et al., 2020a). Outros fatores que influenciam a medição são as camadas iônicas, a camada de solvatação e o comportamento de dispersão das partículas em solução (RICHTER et al., 2020).

**Figura 8** - Nanopartículas sem recobrimento (NP2-Branco (A – B) e NP2-NVP (C-D)) e com recobrimento (NP2-QTS(0,025%)-Branco (E – F) e NP2-QTS(0,025%)-NVP (G – H)) analisadas por AFM.



Fonte: Autora

**Figura 9** - Gráfico de diâmetro médio das nanopartículas sem recobrimento (NP2-Branco e NP2-NVP) e com recobrimento (NP2-QTS(0,025%)-Branco e NP2-QTS(0,025%)-NVP) avaliado por microscopia de força atômica.



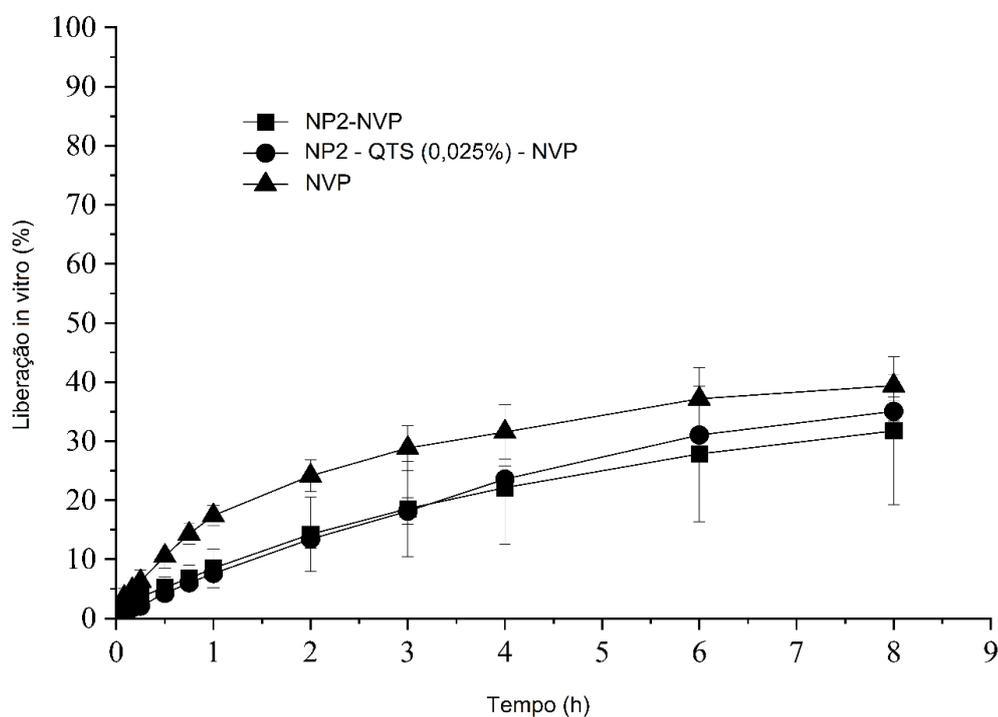
Fonte: Autora

Portanto, com base nos resultados obtidos para tamanho de partícula, potencial zeta e eficiência de encapsulação do fármaco na quantidade incorporada, foram escolhidas para a liberação *in vitro* as nanopartículas NP2-NVP e NP2-QTS(0,025%)-NVP. O perfil de liberação por difusão através de membrana de diálise em solução tampão pH 6,8 do fármaco livre e das nanopartículas foram analisados para fins comparativos.

A Fig. 10 mostra o perfil de liberação de NP2-NVP, NP2-QTS(0,025%)-NVP e NVP livre sob condições de solução tampão. Como pode ser visto, tanto NP2-NVP ( $8,5 \pm 3,3\%$ ) quanto NP2-QTS(0,025%)-NVP ( $7,6 \pm 0,84\%$ ) apresentaram índices semelhantes nos momentos iniciais de liberação, isso porque parte da NVP permaneceu na superfície da nanopartícula (OLIVEIRA et al., 2020a). No entanto, em 2 horas, NP2-NVP liberou cerca de  $14,2 \pm 6,3\%$  e, NP2-QTS(0,025%)-NVP liberou

cerca de  $13,4 \pm 1,5\%$ , enquanto para NVP livre  $24,1 \pm 2,7\%$ . Após 4 horas, NP2-NVP liberou aproximadamente  $22,1 \pm 9,6\%$ , e NP2-QTS(0,025%)-NVP liberou  $23,6 \pm 2,2\%$ , enquanto para NVP livre  $31,5 \pm 4,6\%$ , finalmente após 8 horas NP2-NVP liberou cerca de  $31,7 \pm 12,6\%$  e, NP2-QTS(0,025%)-NVP liberou cerca de  $35,1 \pm 1,7\%$ , enquanto para NVP livre  $39,4 \pm 1,9\%$ . Em comparação com o fármaco livre, o perfil de liberação mostra uma liberação sustentada do fármaco e consideravelmente mais lenta. O derivado modificado recoberto com quitosana utilizado neste trabalho pode se tornar uma plataforma interessante para a liberação modificada de fármacos, dado seu comportamento em sistemas de liberação de fármacos que utilizam polissacarídeos como matriz polimérica (OLIVEIRA et al., 2020a; PITOMBEIRA et al., 2015; RICHTER et al., 2020). No entanto, testes de citotoxicidade e avaliação da eficácia de nanopartículas em cultura de células permanecem necessários.

**Figura 10** - Perfil de liberação *in vitro* de nanopartículas carregadas com nevirapina e nevirapina livre na solução tampão pH 6,8.



Fonte: Autora

## 6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem constatar os seguintes aspectos:

- A acetilação da GC foi confirmada por FT-IR, com hidrofobicidade adequada para a preparação de nanopartículas.
- Foram obtidas NP de GCA com acetona e a mistura de acetona/DMSO apresentando tamanho médio de 221,3 nm e potencial zeta de -39,7 mV, com eficiência de incorporação de NVP de 80,9%; e tamanho médio de 127,2 nm e potencial zeta de -44,7 mV, com eficiência de incorporação de NVP de 89,6%, respectivamente.
- Foram obtidas NP de GCA recobertas com QTS a 0,025% e 0,05% apresentando tamanho médio de 437,3 nm e potencial zeta de +54,3 mV; e tamanho médio de 596,5 nm e potencial zeta de +62,5 mV, respectivamente, e tendência de liberação prolongada para as NPs com 0,025% de revestimento de quitosana.
- As nanopartículas de GCA a partir da mistura de solventes acetona/DMSO e as mesmas recobertas com QTS 0,025% apresentaram características similares para se comportar como um sistema de liberação para o carreamento de NVP.

## REFERENCIAS

- ABREU, C. M. W. S. et al. Synthesis and characterization of non-toxic and thermo-sensitive poly(N-isopropylacrylamide)-grafted cashew gum nanoparticles as a potential epirubicin delivery matrix. **Carbohydrate Polymers j**, v. 154, p. 77–85, 2016.
- ABREU, F. O. M. S. et al. Chitosan/cashew gum nanogels for essential oil encapsulation. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 4, p. 1277–1282, 2012.
- ABRIATA, J. P. et al. Poly-epsilon-caprolactone nanoparticles enhance ursolic acid in vivo efficacy against *Trypanosoma cruzi* infection. **Materials Science and Engineering C**, v. 77, p. 1196–1203, 2017.
- ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1818–1822, 2004.
- ANABWANI, G. M.; WOLDETSADIK, E. A.; KLINE, M. W. Treatment of human immunodeficiency virus (HIV) in children using antiretroviral drugs. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 16, p. 116–124, 2005.
- BAIN-BRICKLEY, D. et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in children with HIV infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, p. 1–29, 2011.
- BARDSLEY-ELLIOT, A.; PERRY, C. M. Nevirapine: A review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. **Paediatric Drugs**, v. 2, n. 5, p. 373–407, 2000.
- BARRÉ-SINOUSSE, F.; ROSS, A. L.; DELFRAISSY, J. F. Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 877–883, 2013.
- BARROS, A. B. et al. Evaluation of antitumor potential of cashew gum extracted from *Anacardium occidentale* Linn. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 154, n. 2020, p. 319–328, 2020.

BECK-BROICHSITTER, M.; NICOLAS, J.; COUVREUR, P. Solvent selection causes remarkable shifts of the “Ouzo region” for poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by nanoprecipitation. **The Royal Society of Chemistry**, v. 7, p. 9215–9221, 2015.

BENDER, A. et al. Inhibition of HIV in vitro by antiviral drug-targeting using nanoparticles. **Research in Virology**, v. 145, n. C, p. 215–220, 1994.

BENITA, S.; LEVY, M. Y. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: Comprehensive physicochemical characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n. 11, p. 1069–1079, 1993.

BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential - What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 337–351, 2016.

BRANDÃO, M. DE S. et al. Acetylated cashew-gum-based silver nanoparticles for the development of latent fingerprints on porous surfaces. **Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management**, v. 14, n. September, 2020.

CAMPOS, D. A. et al. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 270–274, 2012.

CARDIAL, M. R. L. **NANOPARTÍCULAS AUTO-ORGANIZADAS DE GOMA DE CAJUEIRO (Anacardium occidentale L.) HIDROFOBIZADA PARA O DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE CARREAMENTO DE FÁRMACOS.** [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 2019.

CHATTOPADHYAY, N. et al. Solid lipid nanoparticles enhance the delivery of the HIV protease inhibitor, atazanavir, by a human brain endothelial cell line. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 10, p. 2262–2271, 2008.

CHAVES, L. L. et al. PH-sensitive nanoparticles for improved oral delivery of dapson: Risk assessment, design, optimization and characterization. **Nanomedicine**, v. 12, n. 16, p. 1975–1990, 2017.

CHAVES, L. L. et al. Development of PLGA nanoparticles loaded with clofazimine for

oral delivery: Assessment of formulation variables and intestinal permeability.

**European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, p. 28–37, 2018.

CHEN, B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. **Trends in Microbiology**, v. 27, n. 10, p. 878–891, 2019.

CHIVERE, V. T. et al. Nanotechnology-based biopolymeric oral delivery platforms for advanced cancer treatment. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 1–22, 2020.

CRAIGIE, R. The molecular biology of HIV integrase. **Future Virology**, v. 7, n. 7, p. 679–686, 2012.

DA SILVA, D. A.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, v. 43, p. 2620–2629, 2007.

DA SILVA, D. P. B. et al. Chemical characterization and pharmacological assessment of polysaccharide free, standardized cashew gum extract (*Anacardium occidentale* L.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 213, n. 2018, p. 395–402, 2018.

DATTA, A. et al. Enhancement of solubility and dissolution profile of nevirapine by solid dispersion technique. **International Journal of Chemistry Research**, v. 2, n. 3, p. 53–58, 2011.

DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of anacardium occidentale exudate polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, n. 1, p. 27–35, 1998a.

DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of *Anacardium occidentale* Exudate Polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, p. 27–35, 1998b.

DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, v. 26, p. 177–181, 1995.

DEV, A. et al. Preparation of poly(lactic acid)/chitosan nanoparticles for anti-HIV drug delivery applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 3, p. 833–838, 2010.

DIAS, S. F. L. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate Polymers**, v. 143, p. 254–261, 2016.

DNDI. **Paediatric HIV**. Disponível em: <<https://dndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>>.

DNDI. **VISIÓN, MISIÓN Y OBJETIVOS**. Disponível em: <<https://www.dndial.org/es/dndi-america-latina/vision-mision-y-objetivos/>>.

DO AMARAL RODRIGUES, J. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for the incorporation of alkaloid epiisopiloturine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 128, p. 965–972, 2019.

FANALES-BELASIO, E. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Ann Ist Super Sanità**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2010.

FARLEY, J. J. et al. Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children and Youth Using Self-Report Measures and Pill Count. **Physiology & behavior**, v. 29, n. 5, p. 377–388, 2008.

FERNÁNDEZ-URRUSUNO, R. et al. Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles. **Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 10, p. 1576–1581, 1999.

FERREIRA, D. C. et al. Aspectos orais da infecção pelo HIV em pacientes pediátricos - Uma abordagem atual. **DST - J bras Doenças Sex Trasm**, v. 16, n. 2, p. 53–57, 2004.

FERREIRA, S. A. **Development of fucoidan/chitosan nanoparticulate systems for protein administration through mucosal routes**. [s.l.] Universidade do Algarve, 2012.

FILHO, M. D. S. et al. Orabase formulation with cashew gum polysaccharide decreases inflammatory and bone loss hallmarks in experimental periodontitis. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2017.

GALINDO-RODRIGUEZ, S. et al. Physicochemical parameters associated with

nanoparticle formation in the salting-out, emulsification-diffusion, and nanoprecipitation methods. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 8, p. 1428–1439, 2004.

GALLARDO, M. G. C. et al. Síntesis y caracterización de un novedoso biomaterial a base de quitosano modificado con aminoácidos. **Revista Matéria**, v. 24, n. 3, 2019.

GEORGE, M.; ABRAHAM, T. E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan - a review. **Journal of Controlled Release**, v. 114, n. 1, p. 1–14, 2006.

GOPALAN, B. P. et al. Sub-therapeutic nevirapine concentration during antiretroviral treatment initiation among children living with HIV: Implications for therapeutic drug monitoring. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–12, 2017.

GUPTA, U.; JAIN, N. K. Non-polymeric nano-carriers in HIV/AIDS drug delivery and targeting. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 4–5, p. 478–490, 2010.

HAM, A. S. et al. Targeted delivery of PSC-RANTES for HIV-1 prevention using biodegradable nanoparticles. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 3, p. 502–511, 2009.

INFORMATIVO, B. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. **Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde**, v. Dez. 2019, p. 1–66, 2019.

JACOBO-MOLINA, A.; ARNOLD, E. HIV Reverse Transcriptase Structure-Function Relationships. **Biochemistry**, v. 30, n. 26, p. 6351–6361, 1991.

JANES, K. A. et al. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. **Journal of Controlled Release**, v. 73, n. 2–3, p. 255–267, 2001.

KAPILA, A. et al. Review on HIV AIDS. **International Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPBR)**, v. 4, n. 3, p. 69–73, 2016.

KOVOCHICH, M.; MARSDEN, M. D.; ZACK, J. A. Activation of latent HIV using drug-loaded nanoparticles. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, p. 1–8, 2011.

KUMAR, V. et al. Preparation and evaluation of biopolymeric nanoparticles as drug

delivery system in effective treatment of rheumatoid arthritis. **Pharmaceutical Research**, v. 34, p. 654–667, 2017.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surfaces B : Biointerfaces**, v. 75, p. 1–18, 2010.

KUO, Y.-C.; LIN, P.-I.; WANG, C.-C. Targeting nevirapine delivery across human brain microvascular endothelial cells using transferrin- R esearch Article. **Future Medicine Ltd**, v. 6, n. 6, p. 1011–1026, 2011.

LAHKAR, S.; KUMAR DAS, M. Surface modified kokum butter lipid nanoparticles for the brain targeted delivery of nevirapine. **Journal of Microencapsulation**, v. 35, p. 680–694, 2019.

LEONARD, E. G.; MCCOMSEY, G. A. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. **Pediatric Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 77–84, 2003.

LIMA, M. R. et al. Hydrophobization of cashew gum by acetylation mechanism and amphotericin B encapsulation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 523–530, 2018.

LUZURIAGA, K. et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. **Journal of Infectious Diseases**, v. 174, p. 713–721, 1996.

LV, Z.; CHU, Y.; WANG, Y. HIV protease inhibitors: A review of molecular selectivity and toxicity. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, v. 7, p. 95–104, 2015.

MADAN, J. R. et al. Improving the solubility of nevirapine using A hydrotrophy and mixed hydrotrophy based solid dispersion approach. **Polymers in Medicine**, v. 47, n. 2, p. 83–90, 2017.

MAYORAL, J. B.; MORENO, A. C.; SAN MARTÍN-MARTÍNEZ, E. Potencial zeta en la determinación de carga superficial de liposomas I. INTRODUCCIÓN. **Latin-American Journal of Physics Education**, v. 8, n. 4, p. 4319-1-4319–6, 2014.

MOHAMMED, M. A. et al. An overview of chitosan nanoparticles and its application in

non-parenteral drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, 2017.

MOREIRA, B. R. et al. An ecofriendly edible coating using cashew gum polysaccharide and polyvinyl alcohol. **Food Bioscience**, v. 37, n. July 2019, 2020.

MOSS, J. A. HIV/AIDS Review. **Radiologic Technology**, v. 84, n. 3, p. 247–270, 2013.

MUDALIGE, T. et al. Characterization of Nanomaterials: Tools and Challenges. In: **Nanomaterials for Food Applications**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018. p. 313–353.

NABUKEERA-BARUNGI, N. et al. Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. **Annals of Tropical Paediatrics**, v. 27, p. 123–131, 2007.

NICOLAU, L. A. D. et al. Cashew gum, a biopolymer, topically protects oesophageal mucosa in non erosive reflux disease : A promising translational study. **Carbohydrate Polymers**, v. 226, n. August, p. 115205, 2019.

OLIVEIRA, A. C. DE J. et al. Microwave-initiated rapid synthesis of phthalated cashew gum for drug delivery systems. **Carbohydrate Polymers**, n. October, 2020a.

OLIVEIRA, M. A. et al. Performance evaluation of cashew gum and gelatin blend for food packaging. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 17, n. October 2017, p. 57–64, 2018.

OLIVEIRA, M. A. et al. Packaging with cashew gum/gelatin/essential oil for bread: Release potential of the citral. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 23, n. August 2019, p. 100431, 2020b.

PARK, K. Nanotechnology: What it can do for drug delivery Nano and micro systems Nanotechnology in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 120, n. 1–2, p. 1–3, 2008.

PEDRO, K. D.; HENDERSON, A. J.; AGOSTO, L. M. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir. **Virus Research**, v. 265, n. March, p. 115–121, 2019.

PEETHA, V.; REDDY, P. G. ENHANCEMENT OF SOLUBILITY OF NEVIRAPINE BY USING SOLID DISPERSION TECHNIQUE. **International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 169–172, 2013.

PITOMBEIRA, N. A. O. et al. Self-assembled nanoparticles of acetylated cashew gum: Characterization and evaluation as potential drug carrier. **Carbohydrate Polymers**, v. 117, p. 610–615, 2015.

PLANTS OF THE WORLD ONLINE. **Anacardium occidentale L.** Disponível em: <<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:319068-2>>.

PORTO, B. C.; CRISTIANINI, M. Evaluation of cashew tree gum (*Anacardium occidentale L.*) emulsifying properties. **LWT - Food Science and Technology**, p. 1–7, 2014.

PRAJAPATI, V. D. et al. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1685–1699, 2013.

RANA, V. et al. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1031–1047, 2011.

RAVI, P. R. et al. Modified pullulan nanoparticles for oral delivery of lopinavir: Formulation and pharmacokinetic evaluation. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 320–328, 2014.

RIBEIRO, A. J. et al. Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 147, p. 188–200, 2016.

RIBEIRO, O. M. F. B. **O uso de nanopartículas de quitosano, revestidas com alginato como adjuvante do antigénio da hepatite B na vacinação através das mucosas oral e nasal.** [s.l.] Coimbra University, 2007.

RICHTER, A. R. et al. Pickering emulsion stabilized by cashew gum- poly-L-lactide copolymer nanoparticles: Synthesis, characterization and amphotericin B encapsulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 164, p. 201–209, 2018.

RICHTER, A. R. et al. Self-assembling cashew gum-graft-poly lactide copolymer

nanoparticles as a potential amphotericin B delivery matrix. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 152, p. 492–502, 2020.

RODRIGUES, J.; DE PAULA, R. C. M. **Método de isolamento da goma do cajueiro (Anacardium occidentale L)** Brasil, 1990.

SANTORO, M. M.; PERNO, C. F. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. **ISRN Microbiology**, v. 2013, p. 1–20, 2013.

SANTOS, K. A. DOS. **Desenvolvimento de dispersões sólidas de nevirapina para o tratamento do HIV pediátrico**. [s.l.: s.n.].

SCHNEPP, Z. Biopolymers as a flexible resource for nanochemistry. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 4, p. 1096–1108, 2013.

SHAH, L. K.; AMIJI, M. M. Intracellular delivery of saquinavir in biodegradable polymeric nanoparticles for HIV/AIDS. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 11, p. 2638–2645, 2006.

SHARLAND, M.; BRYANT, P. A. Paediatric HIV infection. **Medicine**, v. 33, n. 6, p. 28–29, 2005.

SHEGOKAR, R.; SINGH, K. K. Surface modified nevirapine nanosuspensions for viral reservoir targeting: In vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 421, n. 2, p. 341–352, 2011a.

SHEGOKAR, R.; SINGH, K. K. Nevirapine nanosuspensions for HIV reservoir targeting. **Pharmazie**, v. 66, p. 408–415, 2011b.

SILVA, F. et al. Cashew gum and maltodextrin particles for green tea (*Camellia sinensis* var *Assamica*) extract encapsulation. **Food Chemistry**, v. 261, p. 169–175, 2018.

SMITHA, K. T. et al. In vitro evaluation of paclitaxel loaded amorphous chitin nanoparticles for colon cancer drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 104, p. 245–253, 2013.

SOTO RAMÍREZ, L. E. Revista de investigación clínica. **Revista de Investigación**

**Clínica**, v. 56, n. 2, p. 143–152, 2004.

STEVENS, J.; LYALL, H. Mother to child transmission of HIV: What works and how much is enough? **Journal of Infection**, v. 69, n. S1, p. S56–S62, 2014.

SWAMINATHAN, S. et al. Factors influencing plasma nevirapine levels: A study in HIV-infected children on generic antiretroviral treatment in India. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, p. 1354–1359, 2011.

TROVATTI, E. et al. Redalyc.Biopolímeros: aplicações farmacêutica e biomédica. **Eclética Química Journal**, v. 41, p. 1–32, 2016.

UNAIDS. Global HIV and AIDS statistics 2019 Fact sheet. **Global HIV and AIDS statistics, World AIDS day 2019 Fact Sheet**, v. 1, n. June, p. 1–7, 2020.

VALERO-VALDIVIESO, M. F.; ORTEGÓN, Y.; USCATEGUI, Y. Biopolímeros: Avances y perspectivas. **DYNA (Colombia)**, v. 80, n. 181, p. 171–180, 2013.

VARSHOSAZ, J. et al. Formulation and characterization of cellulose acetate butyrate nanoparticles loaded with nevirapine for HIV treatment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 48, p. 9–20, 2018a.

VARSHOSAZ, J. et al. Formulation and characterization of cellulose acetate butyrate nanoparticles loaded with nevirapine for HIV treatment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 48, n. August, p. 9–20, 2018b.

VASCONCELOS SILVA, E. DE L. et al. Solvent-free synthesis of acetylated cashew gum for oral delivery system of insulin. **Carbohydrate Polymers**, v. 207, n. August 2018, p. 601–608, 2019.

VIEGAS, G. et al. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, p. 149–154, 2006.

VILLARROEL B, J. Nuevos y viejos anti-retrovirales en pediatría: Nuevas dosis, presentaciones y asociaciones. **Revista Chilena de Infectología**, v. 27, n. 5, p. 437–448, 2010.

WANG, J. et al. Nevirapine plasma concentrations are associated with virologic response and hepatotoxicity in Chinese patients with HIV infection. **PLoS ONE**, v. 6, n. 10, p. 1–8, 2011.

YOU, J. et al. Amphiphilically modified chitosan cationic nanoparticles for drug delivery. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 15, n. 2123, 2013.

ZAKARIA, M. B.; RAHMAN, Z. A. Rheological properties of cashew gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 29, n. 1, p. 25–27, 1996.