Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.10, 2024
ISSN 2178-6925

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM 10 MG COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE ITACOATIARA-AM

QUALITY EVALUATION OF ZOLPIDEM HEMITARTARATE OF 10 MG TABLETS SOLD IN THE CITY OF ITACOATIARA-AM

Juciane Carvalho Afilhado
Farmacêutica Generalista, UFAM-ICET
Pós Graduada em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica-ICTQ
Responsável Técnica Rede de Farmácias Ultra Popular
E-mail: jucarvalhoafilhado@gmail.com

Eldon Carlos dos Santos Colares
Farmacêutico- Instituto Esperança de Ensino Superior
Grupo de Pesquisa em Eletrocatálise e Química Bioinorgânica-UFRJ
Grupo de Pesquisa de Materiais Eletrocatalíticos e Alelopatia (MEA) Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)
E-mail: eldon.colares@hotmail.com

Mateus Feitosa Santos
Farmacêutico Generalista, Universidade Federal do Amazonas
Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais
Laboratório de fitoquímica e Semissíntese FITOPHAR-UFAM-FCF
Grupo de Pesquisa em Eletrocatálise e Química Bioinorgânica-UFRJ
Grupo de Pesquisa de Materiais Eletrocatalíticos e Alelopatia (MEA) Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)
E-mail: mateusfeitosa035@gmail.com

Anyele Ramos da Silva
Farmacêutica Generalista, Universidade Federal do Amazonas
Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais
E-mail: anyramos666@gmail.com

Sabrina dos Santos Souza
Química- FAMETRO Manaus
Mestre em Ciências e Tecnologia para Recursos Amazônicos-PPGCTRA-UFAM
Email: sabrinaquimica1@gmail.com

RESUMO

O desenvolvimento tecnológico e de qualidade de medicamentos deve seguir diversos padrões de qualidade para garantir que um determinado fármaco tenha sua atividade farmacológica evidenciada. Dentre os medicamentos comercializados está o Hemitartarato de Zolpidem que pertence a classe das imidazopiridinas usado no tratamento da insônia. Os comprimidos revestidos necessitam obedecer a critérios de controle de qualidade como: doseamento, dureza, peso médio, desintegração e dissolução. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem comercializados em Itacoatiara através de ensaios farmacopeicos. Os ensaios foram realizados na UFAM de Itacoatiara e Fametro Manaus. Os resultados obtidos apresentaram valores dentro do que é estabelecido pela Farmacopeia Brasileira.

Palavras-chave: Desenvolvimento Tecnológico, Zolpidem, Ensaios Farmacopeicos.

ABSTRACT

The technological and quality development of medicines must follow several quality standards to ensure that a given drug has its pharmacological activity demonstrated. Among the medicines sold is Zolpidem Hemitartrate, which belongs to the imidazopyridine class and is used in the treatment of insomnia. The coated tablets must comply with quality control criteria such as: dosage, hardness, average weight, disintegration and dissolution. The objective of this study was to evaluate the quality of Zolpidem Hemitartrate tablets sold in Itacoatiara through pharmacopoeial tests. The tests were carried out at UFAM in Itacoatiara and Fametro in Manaus. The results obtained presented values within what is established by the Brazilian Pharmacopoeia.

Keywords: Technological Development, Zolpidem, Pharmacopoeia Assays.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico e de qualidade de medicamentos segue diversos padrões de análises, os quais funcionam como marcadores do controle de qualidade (Rocha; Galende, 2014). No mercado farmacêutico podem ser encontradas diversas formas de apresentação de medicamentos dentre estas destacam-se as formas farmacêuticas sólidas administrados por via oral (Carrillo-Alarcón et al, 2015; Bianchin.,2012).

Dentre as formas farmacêuticas comercializadas atualmente estão os comprimidos orais que são formas farmacêutica sólidas, e que contém uma dose única de um ou mais princípios ativos, assim como podem ser desenvolvidos com ou sem excipientes, além de poderem ser obtidos através da compressão de volumes uniformes de partículas (Carrillo-Alarcón et al, 2015).

Dentre os medicamentos administrados por via oral e produzidos na forma farmacêutica citada está um importante agente hipnótico-sedativo pertencente a classe das imidazopiridinas que é o Hemitartarato de Zolpidem, comercializado como Zolpidem. O Zolpidem atua no sistema nervoso central (SNC) e ao se ligar seletivamente ao receptor GABA mais especificamente a subunidade α1, é capaz de diminuir a latência do sono, momento em que o indivíduo está iniciando seu sono, e de regular o tempo de duração e qualidade do sono (Monti et al, 2022).

Atualmente o Hemitartarato de Zolpidem pode estar disponível em diferentes formas de apresentação como: **Comprimidos**: A forma mais comum,

geralmente revestidos para facilitar a deglutição. Existem versões de liberação imediata e de liberação prolongada, **Spray sublingual**: Uma opção que permite a administração rápida do fármaco através da mucosa bucal e sob a forma de comprimidos orodispersíveis: Comprimidos que se desintegram na boca, facilitando a administração (Silva, 2020; Oliveira, 2015).

Um estudo clínico realizado nos últimos anos constatou que o Zolpidem é o sedativo-hipnótico mais prescrito por médicos no mundo, pelo fato de este medicamento ser um agonista seletivo do receptor GABAA pouco associado à tolerância e dependência atrelada ao seu uso por um tempo prolongado, como acontece com medicamentos pertencentes a classe dos benzodiazepínicos (Lugoboni et al, 2019; Richards, 2013).

Recentemente por meio da exclusão do adendo 4 da lista B1 da portaria 344/98 a partir da data de 01/08/2024 todo e qualquer medicamento que possua o principio ativo do Zolpidem independentemente de sua concentração deve ser prescrito em receituário do tipo B1 (Brasil, 2024).

A produção de comprimidos requer diversos padrões de qualidades afim de estabelecer uma melhor eficácia terapêutica. Na literatura existem poucos relatos acerca do estudo da qualidade de comprimidos revestidos de Hemitartarato de Zolpidem. Desta forma o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem comercializados em Itacoatiara através de ensaios farmacopeicos.

2. METODOLOGIA

As análises foram realizadas no Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia – ICET da Universidade Federal do Amazonas em Itacoatiara e Fametro-Manaus. Os materiais e as metodologias utilizados para os ensaios farmacopeicos seguiram a Farmacopeia Brasileira 6ª edição Volumes 1 e 2 (2019).

2.1 AMOSTRA UTILIZADA

Foram usados comprimidos revestidos de Hemitartarato de Zolpidem 10 da Marca Teuto (Lote): 43850420, Validade: 01/2026.

2.2 PADRÃO

O padrão foi preparado a partir de 0,10 g do IFA de referência fornecido pós purificação em HPLC pela Universidade Federal do Amazonas em Manaus, esta massa foi pesada em balança analítica e transferida para balão volume volumétrico de 100 mL, e foi completado o volume com ácido clorídrico a 0,1 M e homogeneizado.

Foi transferido 1,0 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com ácido clorídrico a 0,1 M e foi obtida a concentração final de 0,0001% (p/v).

A absorbância foi medida por meio da análise em um aparelho espectrofotômetro UV/Vis usando um comprimento de onda de 254 nm, utilizou-se ácido clorídrico (HCL) a 0,1 M para ajuste do zero do equipamento.

2.3 DOSEAMENTO

O teor de Hemitartarato de Zolpidem foi avaliado em triplicata, foram pesados e triturados 10 comprimidos de hemitartarato de Zolpidem após isso transferiu-se o equivalente a 10 mg do pó para um balão volumétrico de 100 mL e foram adicionados 75 mL de ácido clorídrico a 0,1 M, e a solução foi submetida a agitação magnética por 15 min, e levada para filtração, transferiu-se 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com ácido clorídrico a 0,1 M. As absorbâncias das soluções foram medidas em espectrofotômetro UV/VIS utilizando comprimento de onda de 254 nm utilizando ácido clorídrico HCL 0,1 M para ajuste do zero do equipamento.

2.4 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

Em uma balança analítica (Shimadzu), foram pesados individualmente 20 comprimidos de hemitartarato de Zolpidem e foi determinado o peso médio, tendo em vista que podem ser toleradas até duas unidades no máximo fora do limite especificado, todavia, nenhuma deverá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª ed. Vol. 1, para comprimidos não revestidos que apresentem valor de peso médio entre 80 mg e 250 mg, o limite de variação de peso permitido pela legislação é de ± 7,5%.

2.5 TESTE DE DUREZA

Para o teste de dureza foi utilizado um durômetro. Foram testados 10 comprimidos de hemitartarato de Zolpidem analisando se os comprimidos apresentavam traços de ranhuras ou fissuras, os comprimidos foram analisados individualmente e foram retirados resíduos do equipamento a cada determinação de dureza para uma nova medição.

2.6 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O ensaio foi realizado em triplicata onde foram analisados 6 comprimidos em um desintegrador utilizando água destilada como líquido de imersão, mantido a 37 ± 1 ºC, segundo as instruções preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição Vol. 1.

Os comprimidos foram distribuídos igualmente cada uma das cestas do desintegrador, juntamente com os discos para que os comprimidos permanecessem no fundo da cesta durante o teste, nenhum resíduo dos comprimidos testados deve permanecer na tela metálica do aparelho de desintegração.

2.7 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Para o teste de dissolução foi utilizado um aparelho dissolutor. Como meio de dissolução dos comprimidos adicionou-se em cada cuba o volume de 900ml de Ácido Clorídrico a 0,1 M em temperatura de 37 ºC ± 0,5 ºC.

O ensaio foi realizado com 18 unidades de comprimidos adicionou-se 1 comprimido em cada uma das seis cestas seguido da agitação do meio, após 45 minutos foram retiradas alíquotas de 20 mL de cada cuba, diluídas em ácido clorídrico 0,1 M em concentração 1:10.

As absorvâncias foram medidas utilizando um espectrofotômetro UV/Vis em um comprimento de onda de 254 nm utilizando ácido clorídrico HCL a 0,1 M para ajuste do zero do equipamento (Brasil, 2019).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

O controle de qualidade de medicamentos é uma etapa fundamental para a segurança e produção de medicamentos, pois estes devem obedecer a diversos critérios de qualidade em todo seu percurso de produção e desenvolvimento tecnológico (Oliveira, 2019; Pandey, 2015).

De acordo com a Prógenéricos (2024), é fundamental a realização de análises de bioequivalência e biodisponibilidade são fundamentais para que a indústria possa conhecer a identidade do seu medicamento desde a sua fase de produção até o envase. O desenvolvimento de um medicamento genérico utiliza técnicas que na maioria das vezes não são iguais às do medicamento de referência, todavia, as diferenças não podem interferir diretamente nos parâmetros bioequivalência e biodisponibilidade.

As indústrias químicas e farmacêuticas ao produzirem os medicamentos genéricos devem produzi-los com o mesmo teor de princípio ativo existente no medicamento de referência, desta forma é fundamental, o ensaio de doseamento afim de avaliar a qualidade e segurança de um determinado comprimido, uma vez que este ensaio atua determinando qual a quantidade de princípio ativo presente no medicamento a ser administrado ao paciente que fará o uso deste (Gil, 2010; Pinto.,2013).

Na Farmacopeia Brasileira, a monografia do hemitartarato de Zolpidem geralmente especifica que a pureza do princípio ativo deve estar dentro de certos limites percentuais. Para comprimidos de Zolpidem, a dosagem percentual geralmente aceita é em torno de 90% a 110% do valor rotulado, garantindo que a quantidade do princípio ativo esteja dentro de uma faixa adequada para garantir a eficácia e a segurança do medicamento.

De acordo com as especificações técnicas da ANVISA todo comprimido revestido deve ser submetido aos estudos de análise de bioequivalência se apresentar uma diferença entre o teor do medicamento teste e se o medicamento referência for de no máximo 5,0% (Brasil,2004).

O teste de doseamento é apresentado na tabela 1 a seguir:

Tabela 1: Doseamento dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem

Amostra	Lab Teuto
1	0,416
2	0,419
3	0,411
Média	0,415
DP*	0,015
Teor [%]	98,6%
Resultado	**Aprovado**

Fonte: Os autores., (2024).

No teste de doseamento dos comprimidos de Zolpidem estes apresentaram um teor de 98,6%, valor maior que 90% e abaixo de 110%, desta forma pode-se afirmar que os comprimidos se encontram conforme a especificação e a quantidade declarada cumprindo desta maneiro as obrigatoriedades técnicas do teste de doseamento.

Outro teste muito importante na indústria de medicamentos quando se trata de comprimidos é a análise do peso médio que tem a finalidade de avaliar a conformidade que existe entre os comprimidos do mesmo lote, determinando se a quantidade de fármaco existente no comprimido declarado pelo laboratório encontra-se dentro da faixa de limite de variação que é estipulado pela Farmacopeia Brasileira vigente (Costa; Gomes, 2017).

Na indústria farmacêutica, o doseamento de comprimidos de hemitartarato de Zolpidem é influenciado por diversos fatores técnicos e regulatórios. Outra variante do doseamento de comprimidos são os processos de compressão, granulação e revestimento que podem influenciar a uniformidade e a precisão do doseamento.

O teste de peso médio é apresentado na tabela 2 a seguir:

Tabela 2: Peso médio dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem

Amostra	Laboratório Teuto
Peso médio (g)	0,1289 g
Lim. Máximo	0,1317
Lim. Mínimo	0,1134
Mín. dobro 7,5%	0,1042
Máx. dobro 7,5%	0,1409

DP[1] (g)	0,0025
CV[2] (%)	2,05
Resultado	**Aprovado**

Fonte: Os autores., (2024).

Ao analisarmos a tabela 2 observa-se que o peso médio dos comprimidos de hemitartarato de Zolpidem do laboratório Teuto foi maior que 80 mg e menor que 250 mg. A Farmacopeia Brasileira especifica que existe um limite de variação estipulado em ± 7,5% para comprimidos com respectivo peso médio, notando que podem ser toleradas até duas unidades fora do limite de variação.

Neste sentido pode-se afirmar que os valores de peso médio encontrados na análise estatísticas obedeceram a este parâmetro levando-se em consideração que todos apresentaram dentro do limite de variação preconizado pela monografia, ou seja, nenhum encontrava-se abaixo ou acima da especificação técnica para o peso médio (Shirazian et al, 2019).

O peso médio de comprimidos de hemitartarato de Zolpidem podem ser afetadas por alguns fatores como: Uso de excipientes como celulose, lactose e estearato de magnésio têm diferentes densidades e podem alterar o peso final dos comprimidos outros fatores como a umidade durante o processo de fabricação pode afetar a absorção de água dos excipientes, alterando o peso do comprimido assim como o formato e design destes (Sausen., 2013).

Outro teste realizado foi o de desintegração. Como sabemos quando um medicamento é administrado e que ao entrar em contato com veículos de administração e fluidos biológicos, os comprimidos devem desintegrar em partículas cada vez menores com o intuito de apresentarem-se biodisponíveis e que desta forma seja concedida a dissolução correta do fármaco analisado.

Segundo Aulton e Taylor (2016) ao ingerirmos um comprimido para este ser considerado ideal este deve se desintegrar diretamente em partículas primarias individuais e de tamanho pequeno pois assim o fármaco terá maior superfície de contato durante o processo de dissolução.

O tempo de desintegração e especificação dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem é descrito na tabela 3 a seguir:

Tabela 3: Tempo de desintegração dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem

Amostra	Especificação	Tempo de	Resultado

		desintegração	
Laboratório Teuto	15 a 30 minutos	25 minutos	**Aprovado**

Fonte: Os autores., (2024).

Os comprimidos encontraram-se de acordo com a especificação da Farmacopeia Brasileira que preconiza tempo de desintegração de até 30 minutos para comprimidos de Zolpidem. O tempo de desintegração de comprimidos de Zolpidem pode variar dependendo da formulação específica e das condições de teste, mas, geralmente, os comprimidos devem se desintegrar em um tempo que varia entre 15 e 30 minutos, conforme as diretrizes da Farmacopeia.

Um outro parâmetro muito importante em testes de controle de qualidade é a dureza dos comprimidos, comprimidos com dureza adequada resistem a fraturas e desintegração durante o manuseio, transporte e armazenamento assim como deve-se policiar que a dureza dos comprimidos deve ser balanceada afim de garantir que os comprimidos se desintegrem corretamente no organismo, permitindo desta forma a liberação adequada do fármaco (Ribeiro.,2007).

O teste de dureza é apresentado na tabela 4 junto com sua análise estatística.

Tabela 4: Teste de dureza dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem

Amostras	Laboratório Teuto
1	4,2 kgf
2	4,3 kgf
3	3,8 kgf
4	3,7 kgf
5	4,5 kgf
6	4,6 kgf
7	3,8 kgf
8	4,8 kgf
9	4,7 kgf
10	4,3 kgf
Média	**4,27 kgf**
DP*	**0,681764**

Fonte: Os autores., (2024).

Existem diversos fatores que podem estar associados a alta dureza em comprimidos como:

a) **Tipo de excipiente utilizado:** Excipientes como diluentes, ligantes e desintegrantes podem afetar a compressibilidade e a dureza;

b) **Forma e tamanho das partículas**: Partículas menores geralmente aumentam a área de superfície, melhorando a compactação;
c) **Pressão de compressão**: A pressão aplicada durante a compressão é um dos principais fatores que determina a dureza do comprimido. Pressões mais altas geralmente resultam em comprimidos mais duros;
d) **Tempo de compressão**: O tempo em que a pressão é aplicada pode afetar a formação de laços entre as partículas;
e) **Temperatura durante a compressão**: Pode afetar a plasticidade dos materiais, influenciando a dureza final do comprimido;

Outro teste realizado foi o de dissolução. O teste de dissolução é um ensaio que visa analisar o tempo em que o fármaco leva para se dissolver no seu local de absorção, uma dissolução incorreta de comprimidos, pode fazer com que o (IFA) seja absorvido lentamente e fracionado assim como não apresentar uma eficácia terapêutica (Kohler, 2009; Allen, 2013).

No contexto farmacotécnico sabe-se que as formas farmacêuticas sólidas são vulneráveis a problemas de estabilidade como a este ensaio torna-se necessário para avaliar a qualidade além de controlar a eficácia da dissolução, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que haja absorção completa (Ansel, 2000). O resultado do teste de dissolução é apresentado na tabela 5 a seguir:

Tabela 5: Teste de dissolução dos comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem

Amostras	Laboratório Teuto	[ ] %	(Q)
1	0,137	29,7	118,8
2	0,138	29,7	118,8
3	0,155	33,3	133,2
4	0,160	34,2	136,8
5	0,145	31,5	126,0
6	0,126	27,0	108,0
Média	**0,144**	**30,9**	**123,6**
DP*	**0,013**	**2,650**	**10,598**

Fonte: Os autores., (2024).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da realização deste artigo pode-se afirmar que os comprimidos de Hemitartarato de Zolpidem do lote 43850420 da Marca Teuto, comercializados em Itacoatiara apresentaram-se dentro dos parâmetros exigidos pela Farmacopeia Brasileira.

Os ensaios de qualidade foram cruciais na obtenção de informações sobre o produto. Devem ser realizados estudos posteriores afim de avaliar comparabilidade com outros laboratórios que também fabricam o mesmo medicamento afim de compreender se existem diferenças entre estes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JR. et al. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 9ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. p.207.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 6. ed. São Paulo: Premier, p. 568, 2000.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** - 4 ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BIANCHIN, M. D. et al. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Propranolol e Enalapril Distribuídos no Sistema Público de Saúde em uma Cidade do Sul do Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**. Rio de Janeiro. Vol. 17, n. 2 (2012), p. 491-498, 2012.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira.** 6ª edição, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

CARRILLO-ALARCÓN, L.C. Characterization of polypharmacy in the elderly in three units of health services in pachuca, Hidalgo. **Int Res J Pharm**, v.6, n.1, p.25-30, 2015.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Rev. Conexão Eletrônica,** Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 102-111, 2017.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

KOHLER, L.F. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Rev. Brasileira Farmácia**, [S.l.] v.90 n.4:p.309-315, 2009

LUGOBONI F, MIRIJELLO A, MORBIOLI L, et al. Zolpidem highdose abuse: what about the liver? Results from a series of 107 patients. **Expert Opinion on Drug Safety** [Internet]. 2019.

MONTI JM, SPENCE DW, BUTTO K, Pandi-perumal S. Zolpidem's use for insomnia. **Asian J Psychiatr** 2016.

OLIVEIRA JDL, LOPES LAM, CASTRO GFP. Uso Indiscriminado Dos Benzodiazepínicos: A Contribuição Do Farmacêutico Para Um Uso Consciente. **Revista Transformar** 2015.

OLIVEIRA, A. R. M. de. **Controle de Qualidade.** Volume 11 – 1. Ed. – Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.

PANDEY, P; BADAWY, S. A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.42, n.2, p. 175-189, 2015.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J**. Desafios Da Indústria Farmacêutica Brasileira.** Quim. Nova, Vol. 36, No. 10, 1557-1560, 2013.

PROGENERICOS **– Notícia - Por Que Confiar?** – 2024.

RIBEIRO, P. R. S. **Práticas de Controle de Qualidade de Medicamentos.** Imperatriz: FACIMP, 2007.

RICHARDS K, ROWLANDS A. The impact of Zolpidem on the mental status of hospitalized patients older than age 50. **Medsurg Nurs**. 2013;22(3):188-191.

SAUSEN, T.R.; MAYORGA, P. Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta. **Infarma**, v.25, n.4, 2013.

SHIRAZIAN. S. et al. **Multi-dimensional population balance modelling of pharmaceutical formulations for continuous twin-screw wet granulation**: **Determination of liquid distribution**. 2019.

SILVA FS, SÁ MS, NASCIMENTO PM. **Farmacologia.** 2nd rev. ed. Salvador, BA: Editora Sanar; 2020. 272 p. 1 vol.