

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3



Atena
Editora

Ano 2019

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Natália Sandrini e Lorena Prestes

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

B615 Biomedicina e farmácia [recurso eletrônico] : aproximações 3 / Organizadores Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes, Tiago Sousa Melo. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Biomedicina e Farmácia; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-322-4

DOI 10.22533/at.ed.224191404

1. Biomedicina. 2. Ciências médicas. 3. Farmácia. I. Lopes, Letícia Bandeira Mascarenhas. II. Melo, Tiago Sousa. III. Série.
CDD 610

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Farmácia e Biomedicina integram o time das ciências da saúde que constituem nas áreas que estudam sobre a vida, a saúde e a doença. No qual focam na manutenção e na melhoria da saúde para o indivíduo, grupos específicos e comunidades.

A obra “Biomedicina e Farmácia: Aproximações” consiste de uma série de livro (E-book) de publicação da Atena Editora, em seus 28 capítulos de artigos científicos do volume I, a qual abordam temáticas atualizadas de diferentes âmbitos que vão desde relatos de casos até a análise de medicamentos, plantas e microbiologia, entre outros.

Sendo assim, almejamos que este livro possa contribuir com informações pertinentes e atualizadas para os estudantes e profissionais da área de farmácia e biomedicina, oportunizando a ampliação dos conhecimentos sobre o tema.

Desejamos a todos uma boa leitura!

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes

Tiago Sousa Melo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ETIOPATOGENESE DA ERITROBLASTOSE FETAL RELACIONADO AO FATOR RH	
José Virgulino de Oliveira Lima	
Gisele Lopes Cavalcante	
Maria Camila Leal de Moura	
Rayssa Hellen Ferreira Costa	
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa	
Jéssica Maria Coelho de Sousa	
Ilana Dennyse Amorim Rêgo	
Dayana Cristina dos Santos Lima	
DOI 10.22533/at.ed.2241914041	
CAPÍTULO 2	9
EVENTOS ADVERSOS NOTIFICADOS APÓS IMUNIZAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA E O CONHECIMENTO POPULACIONAL	
Letícia de Souza Silva	
Márcia Cristina Pena Figueiredo	
Márcio Fernando Madureira Alves	
Sandra Heloisa Nunes Messias	
DOI 10.22533/at.ed.2241914042	
CAPÍTULO 3	23
FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE ILHÉUS-BA NOS ANOS DE 2014 A 2016	
Victor Laranjeira Martins	
Laís Guedes Rodrigues	
Flamélia Carla Silva Oliveira	
Jane Francisca Benjamim Moraes	
Eliana Neres Mello	
DOI 10.22533/at.ed.2241914043	
CAPÍTULO 4	34
FREQUÊNCIA DOS CRISTAIS DE CHARCOT-LEYDEN NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO ANO DE 2017	
Jéssica Araújo Menezes	
Flávia Karen Carvalho Garcia	
Larissa Lisboa Rêgo Brito	
Marcos Emmanuel Vilanova da Costa	
Leonan Oliveira de Souza	
Vanessa Christine Gusmão Santos	
José Hugo Romão Barbosa	
DOI 10.22533/at.ed.2241914044	
CAPÍTULO 5	37
FUNGOS MACROSCÓPICOS DO SUDOESTE DO PARANÁ: PRIMEIROS REGISTROS	
Ligia Thix de Oliveira	
Fernanda Ferrari	
Daniela Aparecida Estevan	
DOI 10.22533/at.ed.2241914045	

CAPÍTULO 6 48

IMPACTOS DA HISTOPLASMOSE EM PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Maria Daniela Silva Buonafina
Melyna Chaves Leite de Andrade
Madi Veiga Diniz
Armando Marsden Lacerda Filho
Marcos Andre Cavalcanti Bezerra
Igor de Farias Domingos
Oliane Maria Correia Magalhães

DOI 10.22533/at.ed.2241914046

CAPÍTULO 7 62

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio
Flávia Karen Carvalho Garcia
Janaína Fontes Ribeiro
Larissa Lisboa Rêgo Brito
Marcos Emanuel Vilanova da Costa
Leonan Oliveira de Souza
José Hugo Romão Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.2241914047

CAPÍTULO 8 67

INCIDÊNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE EM UM LABORATÓRIO PARTICULAR DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM-PA

Raimundo Gladson Corrêa Carvalho
Elianne da Silva Vieira
Carolina Beatriz Freitas Nunes
Larissa de Souza Mendes

DOI 10.22533/at.ed.2241914049

CAPÍTULO 9 81

ISOPULEGOL APRESENTA ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS PROMISSORAS: REVISÃO DE LITERATURA

Deyna Francélia Andrade Próspero
Manoel Pinheiro Lúcio Neto
Kidner Angelino Próspero
Emanuel Osvaldo de Sousa
Aline Raquel de Sousa Ibiapina
Antonio Alberto Ibiapina Costa Filho
Daniele Martins de Sousa Oliveira
Girzia Sammya Tajra Rocha
Janainna Maria Maia
Larissa Vanessa Ferreira Memória
Nayana Santos Arêa Soares
Camila Leyelle Sousa Neves Rocha
Matheus Evelyn Martins

Litamara dos Santos Miranda
Emília do Rosário Vale de Carvalho Silva
Emones Santos Souza Rodrigues
Juliana Nádia Figueiredo Piauiense

DOI 10.22533/at.ed.22419140410

CAPÍTULO 10 90

LEUCEMIA ASSOCIADA A CANDIDEMIA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
Carolina Maria da Silva
Franz de Assis Graciano dos Santos
Maria Eduarda Ferro de Mello
Maria da Conceição Alexandre Castro
Madi Veiga Diniz
Oliane Maria Correia Magalhães
Luiz Nascimento Araújo Neto
Melyna Chaves Leite de Andrade

DOI 10.22533/at.ed.22419140411

CAPÍTULO 11 99

LEVEDUROSOS: FRONTEIRAS ENTRE A COLONIZAÇÃO E A DOENÇA PARA O DESAFIO DIAGNÓSTICO

Rejane Pereira Neves
Melyna Chaves Leite de Andrade
Oliane Maria Correia Magalhães
Armando Marsden Lacerda Filho
Reginaldo Gonçalves de Lima Neto
Franz de Assis Graciano dos Santos
Carolina Maria da Silva
Cícero Pinheiro Inácio

DOI 10.22533/at.ed.22419140412

CAPÍTULO 12 111

MEDICAMENTOS INALATÓRIOS ORAIS: REVISÃO SOBRE ASPECTOS DA FORMULAÇÃO E DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO DE DOSE

Ana Carolina Guimarães Ribeiro
Taízia Dutra Silva
Edilene Rodrigues
Márcio de Matos Coelho
Cristina Duarte Vianna-Soares

DOI 10.22533/at.ed.22419140413

CAPÍTULO 13 123

MORTALIDADE INFANTIL NAS POPULAÇÕES INDÍGENAS DE RORAIMA

Bianca Jorge Sequeira
Ana Iara Costa Ferreira
Fabiana Nakashima
Leila Braga Ribeiro
José Geraldo Ticianeli
Fernanda Zambonin
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140414

CAPÍTULO 14	138
O ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO	
Aline Reis Silva	
Amanda Augusto De Arruda	
DOI 10.22533/at.ed.22419140415	
CAPÍTULO 15	150
O PERFIL CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO DA MALÁRIA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA	
Raquel Alves Fernandes	
Joyce dos Santos Brasil	
Daniela Soares Leite	
DOI 10.22533/at.ed.22419140416	
CAPÍTULO 16	162
OCORRÊNCIA DE PARASIToses INTESTINAIS EM UM LABORATÓRIO PRIVADO DO MUNICÍPIO DE ATALAIA, ESTADO DE ALAGOAS, BRASIL	
Mayara de Melo Bezerra	
Polyanne de Melo Ferreira	
Alecio Marcelo Lima Dos Santos	
Evilma Nunes de Araújo	
Paulyanne Karlla Araújo Magalhães	
Thiago José Matos Rocha	
DOI 10.22533/at.ed.22419140417	
CAPÍTULO 17	170
PERCEPÇÃO DA DOR NO PACIENTE DE PAQUIONÍQUIA CONGÊNITA (PC)	
Dhara Leite Lopes	
Luanna Waléria Oliveira Santos	
Vinicius Mendes Souza Carneiro	
Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva	
Carlos Danilo Cardoso Matos Silva	
DOI 10.22533/at.ed.22419140418	
CAPÍTULO 18	182
PREDIÇÃO DA ABSORÇÃO PASSIVA DE FÁRMACOS POR MEIO DA PERMEABILIDADE DETERMINADA IN VITRO UTILIZANDO O ENSAIO EM MEMBRANA ARTIFICIAL PARALELA (PAMPA)	
Iara Dévula Tiso Tana	
Tamires Guedes Caldeira	
Renata Rodrigues Lima	
Dênia Antunes Saúde Guimarães	
Jacqueline de Souza	
DOI 10.22533/at.ed.22419140419	
CAPÍTULO 19	193
PRINCIPAIS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CRIANÇAS DO ESTADO DE RORAIMA	
Ana Iara Costa Ferreira	
Victor Hugo Araújo Moraes	
Geovanna Ferreira Silva	
Yasmin de Freitas Santos	
Larissa Soares Cardoso	
Leila Braga Ribeiro	
Fabiana Nakashima	
Cynthia Dantas de Macedo Lins	

Antonio Carlos Sansevero Martins
Bianca Jorge Sequeira
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140420

CAPÍTULO 20 201

PRODUÇÃO DE MOLÉCULAS EFETORAS, CITOCINAS E QUIMIOCINAS POR MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS C57Bl/6 E Balb-c INFECTADOS *in vitro* COM *Leishmania infantum*

Rafaela Miranda Barbosa
Marcela Rezende Lemes
Lara Beatriz Ferreira
Laura Caroline de Faria
Paula Tatiana Mutão Ferreira
Jonatas da Silva Catarino
Rafael Obata Trevisan
Amanda Freire De Assis Riccardi
Helioswilton Sales de Campos
Juliana Reis Machado e Silva
Carlo José Freire de Oliveira
Virmondés Rodrigues Junior
Camila Belfort Piantino Faria
Marcos Vinícius Da Silva

DOI 10.22533/at.ed.22419140421

CAPÍTULO 21 216

QUANTIFICAÇÃO DO CARBONATO DE CÁLCIO EM DENTIFRÍCIOS POR ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

Déborah Fernandes Rodrigues
Brenda Caroline Andrade Santana
Whocely Victor de Castro
Ruben Dario Sinisterra Millán
Carlos Eduardo de Matos Jensen

DOI 10.22533/at.ed.22419140422

CAPÍTULO 22 221

REDE DE AJUDA ENTRE AMIGOS

Débora Rezeck Totti
Isabela Vieira Santana
Maria Paula Riolino
Karina Perez Mokarzel Carneiro

DOI 10.22533/at.ed.22419140423

CAPÍTULO 23 226

TRANSFORMAÇÃO DE E. COLI DH5 α PELO MÉTODO DE ELETROPORAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS PLASMÍDEOS POR MINIPREP CASEIRA

Artur Fontenelle Lima Montenegro
Antônio Bruno Alves da Silva
Martha Jéssika Oliveira Santos
Walisson Leonidas de Albuquerque
Carlos Roberto Koscky Paier
Márcia Valéria Brandão dos Santos Martins

DOI 10.22533/at.ed.22419140424

CAPÍTULO 24 238

USO DA ESPINHEIRA SANTA (*Maytenus ilicifolia*) NO TRATAMENTO COADJUVANTE EM PACIENTES COM PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS

Francisco Ítalo de Sousa Brito
Carolina Francisca Alves de Jesus Sousa
Mateus Marques Rodrigues de Jesus
Lília Rafaela Barbosa de Sousa
Carlos Átila Pereira de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.22419140425

CAPÍTULO 25 243

UTILIZAÇÃO DE NEUROPROTETORES FAVORECE A SOBREVIVÊNCIA DOS MOTONEURÔNIOS DA MEDULA ESPINAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Thaís Costa Porto Marinho
Angélica Dutra de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.22419140426

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 255

MEDICAMENTOS INALATÓRIOS ORAIS: REVISÃO SOBRE ASPECTOS DA FORMULAÇÃO E DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO DE DOSE

Ana Carolina Guimarães Ribeiro

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

Taízia Dutra Silva

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Departamento de Farmácia, Diamantina – MG

Edilene Rodrigues

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

Márcio de Matos Coelho

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

Cristina Duarte Vianna-Soares

Universidade Federal de Minas Gearis, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

RESUMO: As doenças respiratórias crônicas das vias aéreas inferiores que afetam grande parte da população mundial são tratadas, prioritariamente, com medicamentos inalatórios orais, uma vez que atuam diretamente no alvo terapêutico, os pulmões. Há três formas farmacêuticas cujas doses são liberadas por acionamento de dispositivos: aerossol inalatório oral, pó inalatório oral e preparação inalatória por nebulização, em que nesta

última o dispositivo é o nebulizador. Nesta revisão, descreve-se cada uma das formas farmacêuticas com foco naquelas portáteis (aerossol inalatório oral e pó inalatório oral) por apresentar maior complexidade tecnológica, desde os componentes da formulação até o mecanismo de funcionamento dos respectivos dispositivos. Apesar dos medicamentos inalatórios já serem consagrados no mercado, ainda há desafios no desenvolvimento desses produtos, como por exemplo, o aumento da concentração de fármaco que alcançam os pulmões e a utilização da via pulmonar para alcance de efeito sistêmico.

PALAVRAS-CHAVE: Via de administração inalatória, medicamentos inalatórios orais, formulação, dispositivos.

ABSTRACT: Chronic respiratory diseases of the lower airways that affect a large part of the world population are treated primarily with orally inhaled drug, because they act directly on the therapeutic target, the lungs. There are three dosage forms whose doses are released by activation of the device: metered-dose inhalation, dry powder inhalation and the inhalation for nebulization, in which the device used is a nebulizer. In this review, each dosage form is a described, focusing on the portables ones (metered-dose inhalation and dry powder inhalation) because they present a greater

technological complexity, from the components of the formulation to the functioning mechanism of the respective devices. Although the inhaled pharmaceutical dosage forms are already on the market, there still are challenges in the development of these products, such as the increase in the concentration rate of drug reaching the lungs, as well as the use of the pulmonary pathway for a systemic effect.

KEYWORDS: Pulmonary administration, orally inhaled drug, formulation, devices.

1 | INTRODUÇÃO

Uma parcela significativa da população mundial é acometida por doenças respiratórias crônicas em que se destacam a rinite e a rinossinusite nas vias aéreas superiores, a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e o enfisema nas vias aéreas inferiores. Comumente, as doenças do trato respiratório inferior, onde estão os pulmões são mais graves e causam mais complicações na saúde do paciente. Cerca de 65 milhões de pessoas sofrem de DPOC e esta doença é a terceira causa de morte no mundo. Já a asma acomete aproximadamente 334 milhões de pessoas e é mais comum em crianças e idosos. Entre 2008 e 2013 o custo com hospitalização por asma no Brasil foi de US\$ 170 milhões para o sistema público de saúde (BURNEY, 2015; GLOBAL, 2014; WHO, 2007; CARDOSO, 2017).

A farmacoterapia prioritária nos casos das doenças respiratórias crônicas das vias aéreas inferiores é realizada por meio de medicamentos inalatórios orais, uma vez que atuam diretamente no alvo terapêutico, dentre outras vantagens que serão discutidas nessa revisão. Além do efeito pulmonar, local, alguns medicamentos inalatórios inovadores visam efeito sistêmico em que o fármaco é absorvido nos alvéolos por ser uma região rica em capilares sanguíneos.

Nessa revisão foram compiladas informações sobre as formas farmacêuticas inalatórias orais em que são apresentadas suas características peculiares. Tratam-se de medicamentos de maior complexidade tecnológica por serem acoplados a dispositivos específicos, quando comparados às formas farmacêuticas sólidas e líquidas de ingestão oral. Diante disso, o conhecimento de forma mais detalhada dos medicamentos inalatórios se faz útil para incentivar sua pesquisa e produção, bem como para contribuir na orientação clínica para sua administração de forma mais embasada.

2 | A VIA DE ADMINISTRAÇÃO INALATÓRIA

Por meio da via inalatória, concentrações mais elevadas de fármaco alcançam o tecido alvo, o que maximiza o efeito terapêutico local. Com isso, doses mais baixas do medicamento podem ser administradas, o que reduz o efeito sistêmico diminuindo a toxicidade sem comprometer a eficácia. Além da via inalatória aumentar a seletividade do medicamento para o tecido alvo e oferecer mais segurança terapêutica, há

também uma maior rapidez da resposta em relação à administração oral pelo trato gastrointestinal (FRANCIS, 1980; BELLARY, 2006). A via inalatória sustenta por mais tempo a concentração do fármaco no trato respiratório, além de eliminar o efeito hepático de primeira passagem (HOCHHAUS, 2004).

A via inalatória divide-se em nasal e oral. A via nasal é mais usada para o tratamento de desordens que se restringem à região nasal e aos seios paranasais, como alergias, inflamações e congestões (GRONEBERG, 2006). Por outro lado, a via inalatória oral é escolhida quando se deseja uma ação do fármaco nas vias aéreas entre a orofaringe e os pulmões, ou até mesmo uma ação sistêmica (DEHAAN, 2001; MAC INTYRE, 2002).

3 | FORMAS FARMACÊUTICAS DE ADMINISTRAÇÃO POR VIA INALATÓRIA

Os medicamentos inalatórios orais geram aerossóis que são dispersões de partículas sólidas ou líquidas em um gás. Preparações inalatórias que formam aerossol são acondicionadas em dispositivos específicos, que após acionamento, permitem que as doses sejam liberadas, isso caracteriza as seguintes formas farmacêuticas: aerossol inalatório oral, pó inalatório oral e preparação inalatória por nebulização (cujo dispositivo é o nebulizador) (BRITISH, 2017) como mostrado na Figura 1.

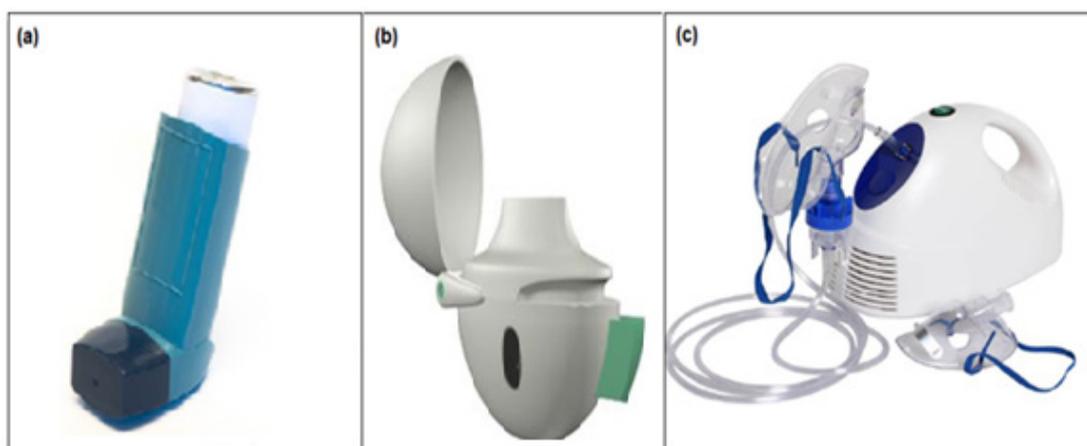


Figura 1 - Dispositivos utilizados em formas farmacêuticas do tipo (a) aerossol inalatório oral, (b) pó inalatório oral e (c) nebulizador.

3.1 Aerossol inalatório oral

O dispositivo da forma farmacêutica aerossol inalatório oral (Figura 1a) apresenta os seguintes componentes, como representado da Figura 2: recipiente de material inerte (normalmente vidro ou alumínio), atuador, válvula dosificadora, propelente e a formulação. (THIEL, 1996; NEWMAN, 2004). Tratam-se de dispositivos que contém o fármaco em soluções ou suspensões cujo veículo gasoso é o próprio propelente que se encontra comprimido sob a forma líquida no interior dos recipientes por estar pressurizado. Após o acionamento do dispositivo inalatório, a fase dispersa é

aspergida como aerossol junto ao propelente. A eficácia do aerossol inalatório oral depende da sincronização entre o movimento inspiratório do paciente e o manuseio/disparo do dispositivo inalatório. O uso inadequado desses dispositivos pode levar ao aparecimento de efeitos adversos em decorrência da deposição orofaríngea (PRISTA, 2003; SMITH, 2003).

Criado na década de 1950 por Charles G. Thiel no Hiker Laboratórios nos Estados Unidos da América (EUA) este tipo de dispositivo inalatório é o mais utilizado no mundo devido às vantagens que apresenta, como o reduzido tamanho, a isenção de uma fonte de energia externa, a contenção de várias doses em um só dispositivo e o rápido efeito no caso de broncodilatadores (THIEL, 1996; NEWMAN, 2004). Os primeiros dispositivos para aerossol inalatório oral continham medicamentos para o tratamento de asma e DPOC, com ação local nas vias aéreas inferiores e nos pulmões. Atualmente, veiculam-se também medicamentos para ação sistêmica, devido à alta absorção na região alveolar dos pulmões (CLARK, 1995; COURRIER, 2002).

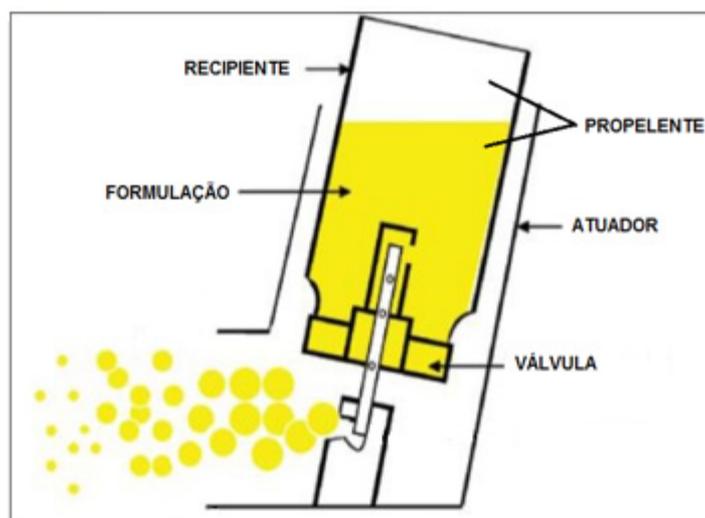


Figura 2 - Ilustração esquemática dos componentes (recipiente, atuador, válvula, propelente e formulação) do dispositivo de aerossol inalatório oral.

No caso de medicamentos aerossóis contendo soluções no interior do dispositivo pode ser necessária a adição de adjuvantes que promovam a solubilização, ou a estabilização no caso de suspensões (LIU, 2012). Os primeiros gases propelentes utilizados foram os clorofluorcarbonos (CFC), mais comumente o diclorodifluorometano (CFC-12) como componente majoritário, e outros que modulavam a pressão de vapor da formulação como o triclorofluorometano (CFC-11) e o diclorotetrafluoroetano (CFC-114). Entretanto, em 1987, um programa internacional, o Protocolo de Montreal, definiu a proibição do uso de gases propelentes a base de CFC na indústria mundial devido à depleção da camada de ozônio. De acordo com o documento, a implementação da medida deveria ocorrer até o ano 2001 para os países desenvolvidos e até 2010 para aqueles em desenvolvimento. A proibição do uso de CFC afetou a indústria

farmacêutica, visto que houve dificuldade em desenvolver formulações para aerossóis inalatórios orais com outros gases, devido às diferentes propriedades físico-químicas, principalmente pressão de vapor. As formulações subsequentes ao Protocolo de Montreal passaram a apresentar hidrofluoroalcanos (HFA) como propelentes, prioritariamente o 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134) e o 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano (HFA- 227) devido a sua inércia química, pressão de vapor e por não reagirem com o ozônio (BORGSTRÖM, 1999; UNITED NATIONS, 2000; HIRST, 2001; IBIAPINA, 2004)

Uma característica preponderante dos dispositivos de aerossol inalatório oral é a liberação precisa da dose por acionamento, o que se deve ao funcionamento da válvula de medição. A válvula apresenta um reservatório com volume fixo (25 μ L a 100 μ L) que é totalmente preenchido pela formulação a cada acionamento do dispositivo. Em seguida, o conteúdo que está contido no reservatório entra em contato com a atmosfera exterior por um orifício e, devido à diferença de pressão entre o ambiente interno da válvula e o meio externo, o propelente evapora carregando a formulação. Quando a formulação passa pelo orifício do atuador forma-se uma nuvem de aerossol que se move em direção axial e com sentido contrário ao do dispositivo. O aerossol formado é composto por gotículas em suspensão no gás. A distância do orifício do atuador à válvula e ao bocal, o seu diâmetro, o design do próprio atuador e a formulação influenciam a velocidade e o tamanho das gotículas do aerossol formado, o que por sua vez, afetam o local onde o fármaco irá se depositar no trato respiratório. (VERVAET; BYRON, 1999; NEWMAN, 2004; LIU, 2012; STEIN, 2014)

Quanto maior as gotículas do aerossol e maior a velocidade de seu deslocamento, maior será a quantidade de medicamento que se depositará na região da orofaringe. Isso é indesejável, uma vez que o local de ação dos fármacos inalados são as vias aéreas inferiores e os pulmões (CLARKE; NEWMAN, 1983; STEIN, 2014). A fim de alterar a aerodinâmica de voo dos medicamentos aerossóis inalatórios orais, recomenda-se a utilização de espaçadores (Figura 3) pelos pacientes. Com diferentes modelos, os espaçadores retêm as gotículas de maior tamanho e reduzem drasticamente a velocidade do aerossol em aproximadamente 35 m/s para 10 m/s (THIEL, 1996), conseqüentemente, diminuindo a proporção de fármaco que ficará retido nas vias aéreas superiores (NEWMAN, 2004). A proporção de fármaco que chega às vias aéreas inferiores na administração de medicamentos inalatórios é baixa, grande parte da dose, rotulada, fica depositada no atuador e na região da orofaringe (RAU, 2005). Newman e colaboradores realizaram um importante estudo em que se avaliou a deposição de fármacos provenientes de dispositivos para aerossol inalatório oral em voluntários com deficiência respiratória. Verificou-se que, em relação à dose rotulada, 80,8% do fármaco deposita-se na orofaringe; 9,8% fica retida no atuador; 1% é exalado e 8,8% chega às vias aéreas inferiores e alvéolos pulmonares (NEWMAN, 1986). A partir desse estudo, os pesquisadores foram desafiados a desenvolver novos modelos de dispositivos a fim de aumentar a proporção de fármaco que chega ao local de ação e conseqüentemente, e de melhorar a eficácia terapêutica de medicamentos

inalatórios (HIRST, 2002).



Figura 3 – Espaçadores, em diferentes modelos, para serem acoplados ao dispositivo de medicamento aerossol inalatório oral. Fonte: NEWMAN (2014).

3.2 Pó inalatório oral

O dispositivo do pó inalatório oral (Figura 1b) promove a liberação de partículas micronizadas da formulação em forma de pó seco, em doses precisas, que são inaladas pelo paciente. As principais vantagens desses dispositivos são a maior estabilidade dos fármacos, pelo fato de serem administrados sob a forma de pó seco, a dispensa de uso de propelentes em sua formulação, a possibilidade de veiculação de uma alta variedade de medicamentos inclusive para terapias sistêmicas com peptídeos e proteínas, além de conter uma ampla faixa de doses (menos que 10 μg até mais que 20 mg). Uma desvantagem dos pós inalatórios orais é a sensibilidade à umidade que, quando presente, pode resultar em aglomeração do pó (MALCOLMSON, 1998; SMITH, 2003; TELKO; HICKEY, 2005; ANSEL, 2007; ISLAM, 2008; HICKEY, 2017). Devido às vantagens diversas desse dispositivo de liberação pulmonar, hoje ele se tornou uma alternativa eficaz e com boa aceitabilidade por parte da comunidade médica e dos pacientes. Em um estudo realizado por Morice e colaboradores (2002) com o intuito de investigar a preferência dos pacientes asmáticos (incluindo adultos e crianças) em relação ao uso de dispositivos inalatórios, 67% dos 362 pacientes incluídos no estudo achavam mais fácil e preferiam usar um inalador de pó seco a um aerossol inalatório oral.

A dose recebida pelo paciente depende de cinco fatores principais como propriedades da formulação (propriedades reológicas, interações fármaco-carreador); tamanho, densidade e morfologia das partículas; desempenho do dispositivo inalatório; correta técnica de inalação e fluxo inspiratório. No caso dos pós inalatórios orais, o paciente deve apresentar um fluxo de ar mínimo inspiratório de 30 mL/min para receber uma dose efetiva (MALCOLMSON, 1998; TELKO e HICKEY, 2005; ISLAM,

2008; HICKEY, 2017).

As formulações de medicamentos do tipo pós inalatórios orais normalmente são compostas por uma mistura do fármaco com um carreador. Os carreadores são substâncias com tamanho de partículas maior que o fármaco cuja função é transportá-lo durante o voo pelas vias aéreas. As interações que ocorrem entre fármaco e carreador podem ser físicas pelo processo de adsorção, e químicas por meio de ligações intermoleculares que variam de acordo com a natureza química dos componentes da mistura. A adsorção ocorre quando as partículas do fármaco se aderem às rugosidades do carreador. A interação fármaco-carreador deve ser forte o suficiente para que se estabeleça o voo até à chegada nas vias aéreas, bem como fraca o bastante para que ocorra a separação entre os componentes da mistura, e assim o fármaco alcance as vias aéreas inferiores (alvo terapêutico) e o carreador fique retido na região da orofaringe (TELKO e HICKEY, 2005; HICKEY, 2017). Os carreadores melhoram a fluidez das partículas de fármaco e, conseqüentemente, faz com que as doses liberadas sejam mais precisas, quando comparado ao fármaco sozinho. Além disso, esse aumento de fluidez também facilita o processo de fabricação do medicamento (RAHIMPOUR, 2012). As partículas do carreador devem ser compatíveis com a mucosa das vias aéreas, biodegradáveis, não sofrer reações químicas com outros componentes da formulação. Dentre eles, a lactose é o tipo mais comum de carreador das formulações de pós inalatórios orais por ser estável, não tóxica, compatível com uma grande variedade de substâncias, além de ser viável financeiramente (JONES, 1965; SHUR, 2016). Outras substâncias também empregadas como carreadores são manitol, sorbitol, glicose, sacarose e trealose (PENG, 2016).

Os dispositivos para liberação de pós inalatórios orais são artefatos tecnológicos necessários para disponibilizar a formulação às vias aéreas de forma que o ativo alcance os brônquios, os bronquíolos e até os alvéolos pulmonares. Esses dispositivos devem garantir a exatidão e a reprodutibilidade das doses liberadas. Durante a administração da dose dentro do dispositivo ocorrem os fenômenos de desagregação, aerossolização e liberação das doses unitárias (Figura 4). Na desagregação, aglomerados da formulação são desfeitos durante o processo de aerossolização que consiste na dispersão do pó no ar que será inalado pelo paciente. Quanto mais aglomerados houver no aerossol formado, maior será a quantidade de pó que não chega aos pulmões uma vez que fica retido na orofaringe devido ao maior impacto por inércia nessa região, prejudicando a eficácia do medicamento.

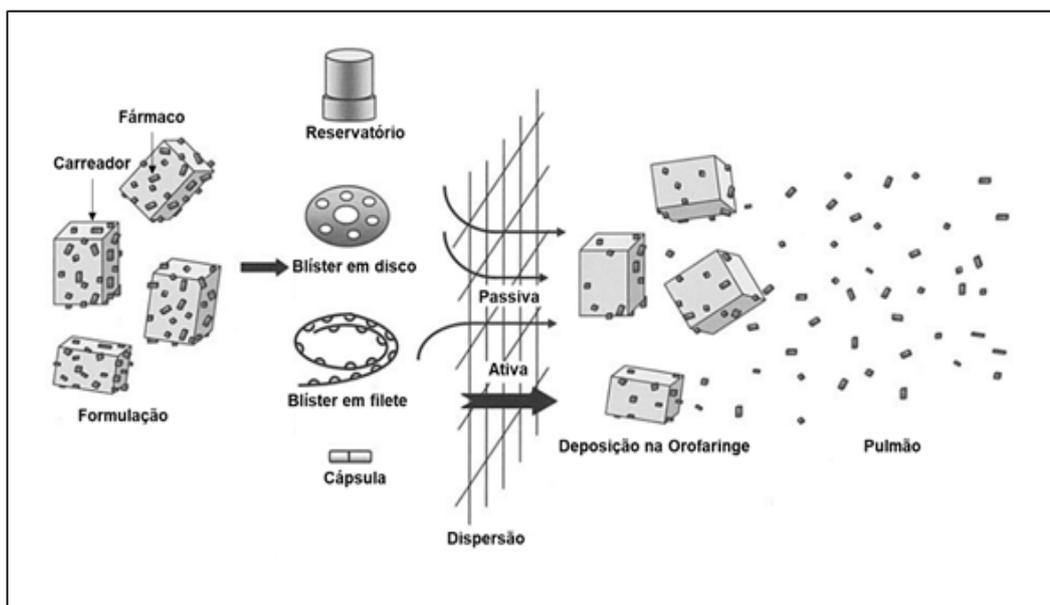


Figura 4 – Etapas esquemáticas de desagregação, aerossolização e liberação do ativo na administração de pós inalatórios orais. Fonte: TELKO e HICKEY (2005), modificado.

Os dispositivos para pós inalatórios orais são classificados da seguinte maneira:

a. Quanto ao número de doses:

- dose unitária (cápsulas individuais são introduzidas, uma de cada vez, manualmente pelo usuário, nos dispositivos para posterior acionamento);
- multidose unitária (o dispositivo contém doses unitárias em blisters em discos ou filetes, não necessitando de recarregamento manual pelo paciente no momento do uso);
- multidose (reservatórios armazenam o pó, que será liberado após acionamento de mecanismo, incorporado no dispositivo, para medir as doses).

b. Quanto ao sistema de veiculação da formulação:

- cápsula dura;
- reservatório;
- blister em disco ou em filete.

c. Quanto ao tipo de aerossolização:

- passiva (a dispersão é dependente do fluxo respiratório, por meio da introdução de ar na câmara que contém a formulação, tornando-a fluida); e
- ativa (a dispersão das partículas é realizada por meio de sistemas auxiliares, sejam eles pneumáticos, de impactação ou vibratórios) (CHRISTYN, 2007; ZHOU, 2014; BERKENFELD, 2015; IBRAHIM, 2015; BOER, 2017).

Os dispositivos mais comuns para pós inalatórios orais disponíveis no mercado do tipo de dose unitária são Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline-GSK), Aeroliser® (Novartis), Inhalator® (Boehringer), Eclipse® (Aventis) e Handihaler® (Boehringer). Já do tipo multidose unitária são Diskhaler® (GSK), Diskus® (GSK) e

Aerohaler® (Boehringer); enquanto que os multidose são Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTAMedica), Clickhaler® (Innovata Biomed) e Pulvinal® (Chiesi) (NEWMAN, 2002; BOER, 2017).

3.3 PREPARAÇÃO INALATÓRIA POR NEBULIZAÇÃO

Os nebulizadores (Figura 1c) são os dispositivos mais antigos utilizados para inalação de medicamentos. Entretanto, apresentam considerável volume e a necessidade de fonte externa de energia elétrica para vaporizar a formulação, que pode ser solução ou suspensão. Comumente, são utilizados por crianças ou idosos devido à facilidade de inalação do medicamento por meio de uma máscara, uma vez que não é necessário sincronizar a inspiração com o acionamento do dispositivo. O nebulizador vem perdendo espaço no mercado para os dispositivos portáteis (MALCOLMSON, 1998; BISGAARD, 2001).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da aceitação consolidada dos medicamentos inalatórios orais nas suas distintas formas farmacêuticas (aerossol inalatório oral, pó inalatório oral e preparação inalatória por nebulização), há importantes desafios no atual desenvolvimento desses produtos. Diante da alta proporção de fármaco que fica retida na região da orofaringe, muitos pesquisadores realizam estudos que visam aumentar a proporção de ativo que alcança os pulmões, por meio de alterações na formulação, no design do dispositivo, no tamanho e na forma das partículas, em caso de pó inalatório. Pesquisadores também avaliam o desenvolvimento de medicamentos que possam atuar de modo sistêmico através da via inalatória, alternativa de administração não invasiva e de rápida resposta terapêutica, inclusive para fármacos que sofrem degradação no trato gastrointestinal. Para atingir efeito não local, o fármaco deve apresentar aerodinâmica de voo adequada para alcançar os alvéolos pulmonares, o que está relacionado com o tamanho e a forma de suas partículas, bem como com sua velocidade e movimento durante o voo na inalação.

Nesta revisão, evidenciou-se a complexidade tecnológica dos medicamentos inalatórios orais quando comparados aos medicamentos que são absorvidos no trato gastrointestinal. Ainda são necessários muitos estudos visando otimizar a atuação terapêutica dos inalatórios, todavia, de nada adianta tal empenho se não houver uma adequada orientação para a administração desses medicamentos, pois se trata de um modo de uso não habitual a exemplo de uma deglutição de comprimido.

O conhecimento sobre as formas farmacêuticas inalatórias torna-se importante para uma orientação mais objetiva e clara por parte do profissional de saúde.

5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) pelo apoio à pesquisa.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. São Paulo: Artmed Editora, 2007.

BELLARY, S.; BARNETT, A. AH. Inhaled insulin: new technology, new possibilities. **International Journal of Clinical Practice**. v.60, p. 728-734, 2006.

BISGAARD, H; O'CALLANGHAN, C; SMALDONE, G. C. **Drug Delivery to the Lung**. 4.ed. London: Marcel Dekker, 2001.

BOER, A.H., et al. Dry powder inhalation: past, present and future. **Expert Opinion on Drug Delivery**. v. 14 (4), p.499-512, 2017.

BORGSTRÖM, L. The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 104, p. 246-249, 1999.

BERKENFELD, K.; LAMPRECHT, A.; MCCONVILLE, J. T. Devices for dry powder drug delivery to the lung. **AAPS PharmSciTech**. v. 16, n. 3, p. 479-490, 2015.

BRITISH pharmacopoeia. London: British Pharmacopoeia Commission Office, 2017.

BURNEY, P.G., PATEAL, J., NEWSON, R., MINELI, C., NAGHAVI, M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990- 2010. **European Respiratory Journal**. v.45. p. 1239–1247, 2015.

CARDOSO, T. A. et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 43, n.3, p. 163-168, 2017.

CLARK, A. R. Medical aerosol inhalers: past, present, and future. **Aerosol Science Technology**. v. 22, p.374-391, 1995.

COURRIER, H. M.; BUTZ, N.; VANDAMME, F. Pulmonary drug delivery systems: recent developments and prospects. **Therapeutic Drug Carrier Systems**. v. 19, p. 425-498, 2002.

CHRYSTYN, H. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. **The International Journal of Clinical Practice**. v. 61, n. 6, p. 1022-1036, 2007.

DEHAAN, W.H.; FINLAY, W.H. In-vitro monodisperse aerosol deposition in a mouth and throat with six different inhalation devices. **Journal of Aerosol Medicine**. (14), p. 361-367, 2001.

FRANCIS, P. W., et al. Oral and inhaled salbutamol in the prevention of exercise induced bronchospasm. **Pediatrics**. (66), P. 103–108, 1980.

GLOBAL Asthma Report. Auckland, **Global Asthma Network**, 2014. Disponível em: <http://www.globalasthareport.org/>. Acessado em 18 fev 2019.

- GRONEBERG, D. A. et al. Novel strategies of aerosolic pharmacotherapy. **Experimental and Toxicology Pathology**. v.57, p. 49-53, 2006.
- HICKEY, A. J. Complexity in Pharmaceutical Powders for Inhalation: A perspective. **Kona Powder and Particle Journal**. p. 1-11, 2017.
- HIRST, P. H. et al. Deposition and pharmacokinetics of an hfa formulation of triamcinolone acetonide delivered by pressurized metered dose inhaler. **Journal of Aerosol Medicine**. v. 14, p.155-165, 2001.
- HIRST, P. H. et al. *In Vivo* lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler. **Pharmaceutical Research**. v. 19, p. 258-264, 2002.
- HOCHHAUS, G. New developments in corticosteroids. Proceedings of the **American Thoracic Society**. v. 1, p. 269–274, 2004.
- IBIAPINA, C. C., CRUZ, A. A., CAMARGOS, A. M. Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: history, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety. **Jornal de pediatria**. v. 80, p. 441-446, 2004.
- IBRAHIM, M.; VERMA, R.; GARCIA-CONTRERAS, L. Inhalation drug delivery devices: technology update. **Medical devices (Auckland, NZ)**. v. 8, p. 131-139, 2015.
- ISLAM, N.; GLADKI, E. Dry powder inhalers (DPIs) - A review of device reliability and innovation. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 360, p. 1-11, 2008.
- JONES, T.M; PILPEL, N. Some physical properties of lactose and magnesia. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 17, p.440-448, 1965.
- LIU, X.; DOUB, W. H; GUO, C. Evaluation of metered dose inhaler spray velocities using phase doppler anemometry (PDA). **Journal of Pharmaceutics**. v. 423, p.235-239, 2012.
- MACINTYRE, N. R. Aerosol delivery through an artificial airway. **Respiratory Care**. v. 47, p. 1279-1289, 2002.
- MALCOLMSON, R. J.; EMBLETON, J. K. Dry powder formulation for pulmonary delivery. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, p. 394-398, 1998.
- NEWMAN, S. P.; CLARKE, S. W. Therapeutic aerosols 1—physical and practical considerations. **Thorax**. v. 38, p. 881-886, 1983.
- NEWMAN, S. P. et al. Effect of InspirEase on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. **Chest**. v. 89, p. 551-556, 1986.
- NEWMAN, S. P., BUSSE, W. W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. **Respiratory Medicine**. v. 96, p. 296-304, 2002.
- NEWMAN, S. P. Spacer devices for metered dose inhalers. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 43, p.349-360, 2004.
- PENG, T. et al. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. v. 6 (4), p. 308-318, 2016.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 6ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.
- HAHIMPOUR, Y., HAMISHEHKAR, H. Lactose Engineering for Better Performance in Dry Powder

Inhalers. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. v. 2, n.2, p. 183-187, 2012.

RAU, J. L. The inhalation of drugs: advantages and problems. **Respiratory Care**. v. 50, p. 367-382, 2005.

SHUR, J. Et al. From single excipients to dual excipient platforms in dry powder inhaler products. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 524, p. 374-383, 2016.

SMITH, I. J.; PARRY-BILLINGS, M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p. 79-95, 2003.

STEIN, S. W. et al. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. **AAPS PharmSciTech**. v. 15, p.326-338, 2014.

TELKO, M. J.; HICKEY, A. J. Dry powder inhaler formulation. **Respiratory Care**, v. 50, n. 9, p. 1209-1227, 2005.

THIEL, C. G. From Susie's question to CFC free: an inventor's perspective. **Respiratory drug delivery**. v. 1, p. 115-123, 1996.

United Nations Environment Programme. **The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer**, 2000. 47 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach**. Geneva, WHO, 2007. Disponível em: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/. Acessado em: 18 fev 2019.

VERVAET, C. V.; BYRON, P. R. Drug–surfactant–propellant interactions in HFA-formulations. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 186, p.13-30, 1999.

ZHOU, Q. T. *et al.* Emerging inhalation aerosol devices and strategies: Where are we headed?. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 75, p. 3-17, 2014.

SOBRE OS ORGANIZADORES

LETÍCIA BANDEIRA MASCARENHAS LOPES Farmacêutica, Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário INTA (UNINTA). Especialista em caráter de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (SCMS e UNINTA), especialista em Gestão e Logística Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes (UCAM), pós - graduanda em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêutico, pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ), pós - graduanda em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Cândido Mendes (UCAM).

TIAGO SOUSA MELO Possui graduação em FARMÁCIA pela Universidade Federal do Ceará (2009). Doutor em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia RENORBIO. Atualmente é professor dos Cursos de Farmácia e Odontologia e gestor de pesquisa do curso de Farmácia do Centro Universitário INTA. Também exerce atividade como tutor da Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência da Santa Casa de Misericórdia de SobralCE. Tem experiência na área de Farmacologia Pré-Clínica de Produtos Naturais, com ênfase no estudo de plantas medicinais com ação em distúrbios metabólicos (diabetes, dislipidemia e obesidade) e Farmacologia Clínica.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-322-4

