



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

THAÍS DA SILVA PEREIRA

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA DE HEMITARTARATO DE
ZOLPIDEM COMPRIMIDO SUBLINGUAL VS COMPRIMIDO ORODISPERSÍVEL
EM PARTICIPANTES SADIOS DE AMBOS OS SEXOS, EM JEJUM

CAMPINAS

2019

THAÍS DA SILVA PEREIRA

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA DE HEMITARTARATO DE
ZOLPIDEM COMPRIMIDO SUBLINGUAL VS COMPRIMIDO ORODISPERSÍVEL
EM PARTICIPANTES SADIOS DE AMBOS OS SEXOS, EM JEJUM

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos exigidos para
obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. GILBERTO DE NUCCI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA THAÍS DA SILVA PEREIRA E ORIENTADA
PELO PROF. DR. GILBERTO DE NUCCI

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P414e Pereira, Thaís da Silva, 1988-
Estudo de biodisponibilidade comparativa de hemitartrato de zolpidem comprimido sublingual vs. comprimido orodispersível em participantes sadios de ambos os sexos, em jejum / Thaís da Silva Pereira. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Gilberto De Nucci.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Biodisponibilidade. 2. Hemitartrato de zolpidem. 3. Comprimido sublingual. 4. Comprimido orodispersível. I. De Nucci, Gilberto, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparative bioavailability study of zolpidem hemitartrate sublingual tablet vs. orodispersible tablet in healthy humans of both genders, fasting

Palavras-chave em inglês:

Bioavailability

Zolpidem hemitartrate

Sublingual tablet

Orodispersible tablet

Área de concentração: Farmacologia

Titulação: Mestra em Farmacologia

Banca examinadora:

Gilberto De Nucci [Orientador]

Junia Carolina Rebelo dos Santos Silva

André Alves de Moraes Gobbato

Data de defesa: 28-01-2019

Programa de Pós-Graduação: Farmacologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
THAÍS DA SILVA PEREIRA

Orientador PROF. DR. GILBERTO DE NUCCI

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. GILBERTO DE NUCCI**
- 2. DRA. JUNIA CAROLINA REBELO DOS SANTOS SILVA**
- 3. DR. ANDRÉ ALVES DE MORAES GOBBATO**

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data: 28 de janeiro de 2019

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação e todo trabalho realizado aos meus pais, por serem a base, exemplo de honestidade, simplicidade e por me incentivarem a alcançar meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me guiar por todos os caminhos que já percorri.

Ao meu marido, por ter sido a coluna de sustentação, pelo companheirismo, cumplicidade e eterna fonte de encorajamento e inspiração.

Aos meus amigos e familiares, pela força e incentivo nos momentos mais difíceis.

Ao Prof. Dr. Gilberto de Nucci, pela oportunidade em ingressar para o mundo acadêmico, compartilhando seus conhecimentos.

Ao Prof. Dr. Ronilson Moreno, pelos ensinamentos e dedicação durante toda elaboração deste trabalho.

Ao CNPq (Processo: 146968/2016-6), pelo apoio financeiro concedido, que foi de fundamental importância durante a execução desta pesquisa.

Epígrafe

*“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

O transtorno da insônia é caracterizado por alterações na iniciação, manutenção ou qualidade do sono. Sua frequência é de pelo menos três noites na semana, pelo período mínimo de um mês. Alguns fatores são desencadeadores como: gênero feminino, envelhecimento, transtornos mentais, doenças crônicas e hábitos inadequados relacionados ao sono. O transtorno da insônia pode levar a um comprometimento social, ocupacional, comportamental e acadêmico, gerando impacto financeiro, visto que acomete uma parcela alta da população. Um dos medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento da doença é o hipnótico Hemitartarato de Zolpidem comprimido sublingual. O objetivo deste estudo foi comparar a biodisponibilidade de Hemitartarato de Zolpidem, avaliando os perfis farmacocinéticos da formulação já comercializada, comprimido sublingual, com uma nova formulação, comprimido orodispersível, através da quantificação dos níveis sanguíneos de participantes de pesquisa sadios. A técnica utilizada para mensuração das concentrações plasmáticas foi a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas. Os parâmetros farmacocinéticos individuais foram tratados estatisticamente e uma vez que o Intervalo de Confiança de 90% para C_{max} , $ASC_{0-t\acute{u}l\acute{t}imo}$ e a ASC_{0-inf} da razão teste/comparador estão dentro do intervalo indicativo de bioequivalência que é de 80 - 125%, concluiu-se que a formulação de Hemitartarato de Zolpidem comprimido Orodispersível é bioequivalente a formulação de Hemitartarato de Zolpidem comprimido sublingual.

Palavras Chave: Biodisponibilidade. Hemitartarato de Zolpidem. Comprimido sublingual. Comprimido orodispersível.

The insomnia disorder is characterized by changes in initiation, maintenance or quality of sleep. Its frequency is at least three nights a week, for a minimum period of one month. Some factors are triggers of insomnia, such as female gender, aging, mental disorders, chronic diseases and inappropriate sleep-related habits. The insomnia disorder can lead to social, occupational, behavioural and academic impairment, generating economic impact, since it affects a high portion of the population. One of the drugs on the market to treat this disease is the hypnotic zolpidem hemitartrate sublingual tablet. The objective of this study was to compare the bioavailability of zolpidem hemitartrate, evaluating the pharmacokinetic profiles of the already marketed, sublingual tablet, with a new formulation, orodispersible tablet, in plasma of healthy volunteers. The zolpidem plasma concentration was assessed by liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS/MS). The 90% confidence interval for of the ratios of geometric means of C_{max} , $AUC_{0-t_{last}}$ and AUC_{0-inf} were within the interval 80-125%. In conclusion, zolpidem hemitartrate orodispersible tablet is bioequivalent to zolpidem hemitartrate sublingual tablet.

Key words: Bioavailability. Zolpidem Hemitartrate. Sublingual Tablet. Orodispersible Tablet.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hipnograma do sono noturno.....	19
Figura 2: Estrutura pentamérica do GABAA composto por 4 subunidades monoméricas transmembrana. Zolpidem liga-se de forma alostérica, aumentando o influxo de Cl ⁻ que hiperpolariza o potencial transmembrana (em I) tornando-o menos propenso a responder a estímulos excitatórios (em E).....	25
Figura 3: Concentração plasmática média de zolpidem após doses orais únicas de 5 mg em grupos de indivíduos jovens do sexo masculino e feminino, e grupos de idosos do sexo masculino e feminino.	28
Figura 4: Curva de concentração plasmática de um fármaco.....	35
Figura 5: Esquema da tramitação ética de protocolos de pesquisas clínicas no Brasil.	38
Figura 6: Esquema de funcionamento e partes básicas do Espectrômetro de Massas.	40
Figura 7: Esquema de funcionamento da técnica de Ionização por Electrospray (ESI).....	42
Figura 8: Esquema de funcionamento triplo quadro polo	43
Figura 9: Curvas de decaimento plasmático da concentração de zolpidem vs. o tempo após a administração dos produtos Teste e Comparador.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais do sono REM.....	18
Tabela 2: Características gerais do sono NREM	19
Tabela 3: Classificação da insônia.	21
Tabela 4: Propriedades físico químicas.....	24
Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas do zolpidem em participantes saudáveis, doentes com cirrose hepática e doentes com insuficiência renal.....	29
Tabela 6: Exames físicos, história médica e dados antropométricos.	47
Tabela 7: Exames Laboratoriais vinculados ao Processo de Seleção dos Participantes.	47
Tabela 8: Descrição e horários das refeições.....	55
Tabela 9: Reagentes utilizados na análise do Zolpidem.....	69
Tabela 10: Instrumentos utilizados na análise do Zolpidem.....	69
Tabela 11: Equipamentos utilizados na análise do zolpidem.....	70
Tabela 12: Padrões de referência utilizados na análise do zolpidem.....	70
Tabela 13: Parâmetros validados e aplicados para quantificação do zolpidem.....	70
Tabela 14: Condições cromatográficas gerais para análise do zolpidem.....	71
Tabela 15: Parâmetros individuais de detecção do zolpidem (analito) e diazepam (padrão interno)	72
Tabela 16: Soluções preparadas com zolpidem e diazepam.....	72
Tabela 17: Soluções de trabalho do analito zolpidem e do padrão interno diazepam.....	73
Tabela 18: Outras soluções empregadas na análise do zolpidem.	74
Tabela 19: Parâmetros de validação do LIQ	78
Tabela 20: Parâmetros de validação dos CQ's.....	79
Tabela 21: Data e hora das listas aprovadas	80
Tabela 22: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação Teste (zolpidem)	82
Tabela 23: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação Referência (zolpidem)	82
Tabela 24: Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% determinados para Cmax e ASCúltimo Teste vs. Referência (zolpidem).....	82

LISTA DE SIMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

°C	Graus Celsius
μ	Micro (10 ⁻⁶)
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC _{inf}	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear trapezoidal. $ASC[0-\infty] = ASC[0-\text{último}] + Ct/Ke$, onde Ct é a última concentração quantificável;
ASC _{último}	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ) comum a todos os períodos, calculada pelo método linear trapezoidal;
AUC	Area Under Curve
BDI	Beck Depression Inventory
BLIQ	Abaixo do limite de quantificação
BPC ou GCP	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
LC/MS-MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa
C _{max}	Concentração correspondente ao T _{max} .
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CQA	Controle de Qualidade Alto
CQB	Controle de Qualidade Baixo
CQM	Controle de Qualidade Médio
CRF	Case Report Form – Formulário de Relato de Caso
C _{último}	Concentração correspondente ao T _{último}
CS	Clinicamente Significativo
CV	Coeficiente de Variação
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPR	Desvio Padrão Relativo
EA	Evento Adverso
ECG	Eletrcardiograma
EEG	Eletronecefalograma
EPR	Erro Padrão Relativo
ESI	Ionização por electrospray

eV	Eléctron volts
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
Hb	Hemoglobina
HBs-AG	Antígeno de superfície para o vírus da hepatite B
HPLC	Cromatografia de Alta Performance
Ht	Hematócrito
ICH	International Conference on Harmonisation (Conferência Internacional de Harmonização quanto aos requerimentos técnicos para o registro de produtos farmacêuticos para uso humano)
IMC	Índice de Massa Corpórea
IS	Padrão Interno
Ke	Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear
kV	Kilovolt
LIQ	Limite inferior de quantificação
ln	Logaritmo
LQ	Limite de quantificação
LSQ	Limite superior de quantificação
Max	Máximo
Min	Mínimo
mL	Mililitro
MRM	Monitoramento de Reações Múltiplas
m/z	Relação massa carga
N	Número
NCS	Não Clinicamente Significativo
ng/mL	Nanograma por mililitros
NREM	Non-Rapid Eye Movement
ODT	Orally Disintegrating Tablet
QCs ou CQs	Controles de Qualidade
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REM	Rapid Eye Movement
Rpm	Rotações por minuto
SINEB	Sistema de Informações de Estudos de Bioequivalência
SNC	Sistema Nervoso Central
T1/2	Tempo de meia vida = $\ln(2)/K_e$

T/C	Teste/Comparador
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tmax	Tempo da concentração máxima
Túltimo	Tempo da última concentração
ug/mL	Microgramas por mililitros
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Washout	Intervalo entre as administrações de medicamentos
WinNonLin	Sistema comercial de avaliação farmacocinética e estatística

ANEXO I - LISTA DE ALEATORIZAÇÃO	90
ANEXO II - TERMO DE RECRUTAMENTO	91
ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95
ANEXO IV - ESQUEMA DO ESTUDO.....	105
ANEXO V - COMPOSIÇÃO DAS REFEIÇÕES	106
ANEXO VI - EVENTOS ADVERSOS.....	108
ANEXO VII - TEMPOS DE COLETA – ZOLPIDEM	109
ANEXO VIII - PARTICIPANTES DESCONTINUADOS DO ESTUDO – DROPOUTS	110
ANEXO IX - DADOS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	111
ANEXO X - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (TABELA)	112
ANEXO XI - SINAIS VITAIS.....	142
ANEXO XII - EXAMES LABORATORIAIS	146

1. Introdução.....	18
1.1 Sono.....	18
1.2 Transtorno da Insônia	20
1.2.1 Classificação dos tipos de insônia	21
1.2.2 Tratamento farmacológico para insônia.....	22
1.3 Hemitartrato de Zolpidem	22
1.3.1 Propriedades físico-químicas	23
Fonte: PubChem, 2018.	24
1.3.2 Farmacodinâmica	24
1.3.3 Farmacocinética	26
1.3.4 Fatores demográficos que influenciam a farmacocinética do Zolpidem	27
1.3.4.1 Gênero	27
1.3.4.2 Idade	28
1.3.4.3 Doença Hepática	29
1.3.4.4 Doença Renal.....	30
1.3.4.5 Etnia	30
1.3.5 Caracterização dos efeitos toxicológicos de zolpidem.....	30
1.4 Comprimido Orodispersível.....	33
1.5 Testes de Biodisponibilidade.....	34
1.6 Fluxo ético.....	37
1.7 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e Espectrometria de Massas	39
2. Objetivos.....	44
3. Métodos.....	45
3.1 Etapa Clínica.....	45
3.1.1 Desenho do Estudo	45
3.1.2 Tratamentos, dosagem e posologia do produto sob investigação	46
3.1.3 População do Estudo, recrutamento, duração e participação dos participantes	46
3.1.4 Critérios de inclusão, exclusão, retirada e substituição de participante	49
3.1.4.1 Critérios de inclusão	49
3.1.4.2 Critérios de exclusão	50
3.1.4.3 Critérios de retirada.....	52
3.1.4.4 Critérios para substituição de participantes.....	53

3.1.5	Local e forma de confinamento dos participantes.....	54
3.1.6	Dieta, jejum, ingestão de alimentos e de líquidos.....	55
3.1.7	Outras restrições quanto à terapias e condutas	56
3.1.8	Avaliação de segurança através da observação dos eventos adversos.....	57
3.1.9	Cronograma e coleta das amostras.....	58
3.1.10	Processamento, armazenamento e transporte das amostras	58
3.1.11	Manutenção e manuseio dos dados e registros do Estudo	59
3.2	Etapa Analítica	59
3.2.1	Validação Analítica	59
3.2.2	Preparo das corridas analíticas e construção da lista de amostras	63
3.2.3	Condução e avaliação das corridas analíticas.....	64
3.2.3.1	Interferência	64
3.2.3.2	Padrão Interno.....	64
3.2.3.3	Curva de calibração.....	65
3.2.3.4	Controles de Qualidade (CQs)	66
3.2.4	Reanálises.....	66
3.2.5	Recebimento e armazenamento das amostras	68
3.2.6	Cálculo de concentração das amostras.....	68
3.2.7	Análise do Hemitartarato de Zolpidem.....	68
3.2.7.1	Descrição dos reagentes, instrumentos, equipamentos e padrões	68
3.2.7.2	Parâmetros Validados, Condições Gerais e Parâmetros detecção	70
3.2.7.3	Preparação dos padrões de calibração, controles de qualidade, padrão de diluição, soluções de trabalho e outras soluções	72
3.2.7.4	Extração das amostras.....	74
3.3	Etapa Estatística	74
4.	Resultados.....	77
4.1	Etapa Clínica.....	77
4.2	Etapa Analítica	78
4.3	Etapa Estatística	81
5.	Conclusão.....	83
6.	Referências Bibliográficas	85

1. Introdução

1.1 Sono

O sono é cientificamente definido como um conjunto de alterações comportamentais e fisiológicas que ocorrem de forma conjunta e em associação com atividades elétricas cerebrais características. Possui função restaurativa, de conservação de energia, proteção e consolidação da memória (NEVES *ET AL.*, 2013; MAGALHÃES E MATARUNA, 2007). O sono normal varia ao longo do desenvolvimento humano quanto à duração, distribuição de estágios e ritmo circadiano (MÜLLER E GUIMARÃES, 2007). Os lactentes geralmente requerem cerca de 16 horas por dia, enquanto adolescentes necessitam de nove horas em média, já para a maioria dos adultos, 7 a 8 horas por noite, embora haja pessoas que necessitam de apenas cinco horas. À medida que envelhecem, o sono tende a ser mais leve e por períodos mais curtos. Cerca da metade das pessoas acima de 65 anos têm problemas frequentes com o sono, como insônia (MAGALHÃES E MATARUNA, 2007).

O estagiamento neurofisiológico do sono é baseado no padrão das ondas cerebrais, na atividade muscular e no oculograma. As ondas cerebrais são avaliadas pelo eletroencefalograma (EEG) – ondas alfa, beta, teta e delta. Dois grandes estágios compõem o sono do adulto: o estágio REM (Rapid Eye Movement), Tabela 1, correspondente a 25% do sono, é caracterizado por ondas dessincronizadas e de baixa amplitude e o estágio NREM (Non-Rapid Eye Movement), Tabela 2, que corresponde a 75%, sendo caracterizado pela presença de ondas sincronizadas no eletroencefalograma e pode ser subdividido em quatro fases: 1, 2, 3 e 4 (3 e 4 equivalem ao sono de ondas lentas ou sono delta) (NEVES *ET AL.*, 2013; ALÓE *ET. AL.*, 2005).

Tabela 1: Características gerais do sono REM

Hipotonia ou Atonia Muscular
Movimentos fásicos e mioclonias multifocais / emissão de sons
Movimentos oculares rápidos
EEG com predomínio de ritmos rápidos e de baixa voltagem
Respiração e Eletrocardiograma irregulares
Sonhos
Fonte: Fernandes, 2006

Tabela 2: Características gerais do sono NREM

Relaxamento muscular com manutenção do tônus
Progressiva redução dos movimentos corporais
Aumento progressivo de ondas lentas no EEG (20 a 50% de ondas delta em sono III; mais de 50% em sono IV)
Ausência de movimentos oculares rápidos
Respiração e Eletrocardiograma regulares
Fonte: Fernandes, 2006

Em condições normais, um indivíduo inicia o sono noturno pelo estágio I do sono NREM, após um tempo de latência aproximada de 10 minutos. Após poucos minutos em estágio I há o aprofundamento para o sono II, em que se torna mais difícil o despertar. Passados 30 a 60 minutos, instala-se o sono de ondas lentas, respectivamente estágios III e IV, etapa mais profunda do sono. Aproximadamente após 90 minutos, acontece o primeiro sono REM, que costuma ter curta duração no início da noite (5 a 10 minutos), completando-se o primeiro ciclo NREM-REM. Este ciclo se repete de 5 a 6 vezes durante uma noite de 8 horas de sono (Figura 1) (FERNANDES, 2006).

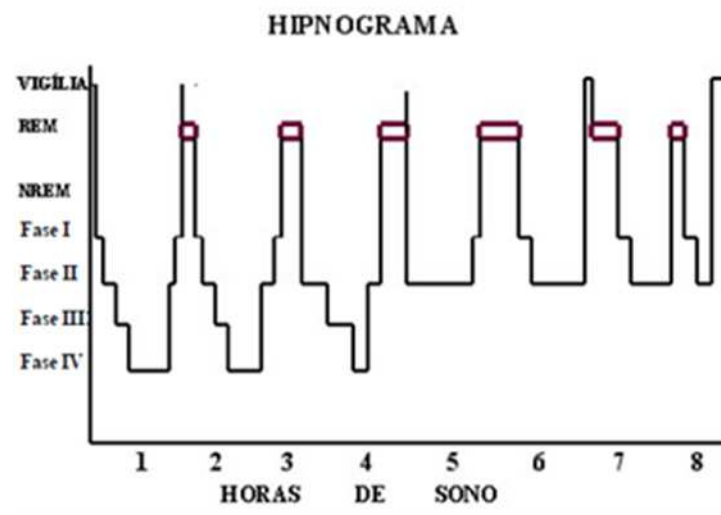


Figura 1: Hipnograma do sono noturno.
Fonte: Fernandes, 2006

Na primeira metade da noite, ocorre sono de ondas lentas, estágios III e IV, em alternância com os demais estágios, como se pode observar na Figura 1. Porém, o sono delta, III e IV, tende a não mais ocorrer na segunda metade da noite e no

amanhecer, quando há alternância entre os estágios I, II e REM, especialmente nos adultos (FERNANDES, 2006).

A alternância entre sono e vigília ocorre de forma circadiana, sendo esse ciclo variável de acordo com idade, sexo e características individuais (NEVES *ET AL.*, 2013). Este ciclo apresenta sincronização com fatores ambientais, como luminosidade, temperatura e ruídos. Há uma relação temporal entre o ciclo sono-vigília e outros ritmos biológicos no próprio organismo como, secreção de melatonina, hormônio do crescimento, cortisol, entre outros (FERNANDES, 2006; ALMONDES; ARAÚJO, 2003)

1.2 Transtorno da Insônia

O transtorno da insônia é uma condição aflitiva caracterizada por alterações na iniciação ou manutenção do sono, além da diminuição da sua qualidade, levando a prejuízos clinicamente variados no dia seguinte, tais como na área social, profissional, acadêmica ou comportamental. Esses sintomas devem ocorrer pelo menos três vezes por semana por um período mínimo de três meses para caracterizar essa condição. As principais manifestações da insônia são representadas de três formas principais e distintas, como: dificuldade em adormecer (latência de início do sono prolongado), dificuldade em permanecer adormecido (distúrbios de manutenção do sono) e sono de qualidade inferior (sono não reparador) (DZIERZEWSKI *ET AL.*, 2010; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2013; PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014). Algumas características como sexo feminino, envelhecimento e o acometimento por transtornos mentais ou por doenças crônicas, contribuem para aumentar os fatores de risco para o desenvolvimento deste distúrbio (SOCIEDADE BRASILEIRA DO SONO, 2003).

Acredita-se que cerca de um terço da população apresente algum grau de insônia dentro de um determinado ano, e que, de 2 a 6% desses usarão algum tipo de medicamento. Além disso, os custos relacionados a este problema são altos, estimando-se que sejam gastos anualmente mais de 15 bilhões de dólares, além dos gastos adicionais secundários ao distúrbio ou agravados por ele, que podem chegar a 100 bilhões de dólares (HUSSAIN E SHEA, 2011; DANG *ET AL.*, 2011).

Apesar de ser um transtorno bastante comum e muito relatado pelos pacientes, a insônia não é considerada pelos médicos como um evento relevante e

indicativo de tratamento, o que acaba tornando-se uma condição ordinária e generalizada, principalmente quando tal relato é proveniente de pacientes idosos. Além disso, outros motivos corroboram para este fato, dentre os quais: a falta de queixa do paciente sobre os sintomas característicos de insônia, percepção equivocada e falta de informação entre pacientes e profissionais sobre a doença e sobre o tratamento farmacológico, diagnóstico despercebido pelos médicos por ser uma condição frequente e restrição de tempo durante a consulta médica para abordagem do assunto (DANG *ET AL.*, 2011; HUSSAIN E SHEA, 2011; ROEHRS E ROTH, 2012).

1.2.1 Classificação dos tipos de insônia

O transtorno da insônia apresenta diversas classificações. A Tabela 3 apresenta a classificação da insônia considerando comorbidade, duração e severidade (BERLIM *ET AL.*, 2005).

Tabela 3: Classificação da insônia.

PELA COMORBIDADE	PELA DURAÇÃO	PELA GRAVIDADE
<i>Relacionada com um transtorno psiquiátrico (insônia "não orgânica")</i>	Transitória (2 a 3 dias)	Leve, quase todas as noites, associado com pouca ou nenhuma evidência de prejuízo social ou ocupacional
<i>Relacionada com um fator orgânico (e.g., uma condição médica geral)</i>	A curto-prazo (menos de 3 semanas)	Moderada, todas as noites, prejuízo leve a moderado com sintomas associados
Relacionada com o uso ou com o abuso de substâncias Insônia Primária	A longo prazo (mais de 3 semanas)	Grave, todas as noites, prejuízo severo, inquietação significativa, fadiga, irritabilidade e ansiedade

Fonte: Berlim *et al.*, 2005.

Além disso, a insônia também pode ser classificada como primária ou secundária. A primária, também conhecida como psicofisiológica, tem sua etiologia baseada em tensão somatizada e associa-se frequentemente a um aumento do estado de alerta psicológico e fisiológico durante a noite, em conjunto com um condicionamento negativo para dormir (MONTI JM *ET AL.* 2000; BERLIM *ET AL.*,

2005). Já a insônia secundária é resultante de determinada causa com fator identificável, como uma condição médica ou psicológica, sendo prevalentemente mais reportada do que a insônia primária (BERLIM *ET AL.*, 2005).

A importância de se realizar a diferenciação dos tipos de insônia em primária ou secundária se faz presente no momento da definição do tratamento deste paciente, uma vez que a insônia primária é solucionada apenas com tratamentos alternativos e a secundária necessita de maior atenção, uma vez que está associada à outras doenças e, desta forma pode ser mais difícil de ser tratada (YANG E DEEKS, 2012).

1.2.2 Tratamento farmacológico para insônia

Diversas opções farmacológicas encontram-se disponíveis para o tratamento do transtorno da insônia, sendo que os principais tratamentos são realizados com medicamentos sedativo-hipnóticos, tanto benzodiazepínicos como não-benzodiazepínicos (MINKEL E KRYSTAL, 2013; PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014).

Os fármacos benzodiazepínicos costumavam ser a principal escolha para o tratamento da insônia, porém por apresentarem meia-vida longa, que pode chegar a 20-24 horas (Monti, JM et al. 2000; Minkel e Krystal, 2013), e alta incidência de eventos adversos relevantes, novas opções de tratamento foram estudadas nas quais os fármacos não-benzodiazepínicos foram descobertos e, posteriormente, introduzidos no mercado (PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014).

Os fármacos não-benzodiazepínicos possuem meia-vida bastante inferior, de cerca de 1,4 - 4,5 horas (PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014), além de produzirem efeitos colaterais residuais menos significativos, não induzindo a dependência, na maior parte dos casos, e são mais indicados para o uso em curto prazo (MINKEL E KRYSTAL, 2013).

1.3 Hemitartrato de Zolpidem

Hemitartarato de zolpidem é um medicamento sedativo-hipnótico não-benzodiazepínico, da classe das imidazopiridinas, indicado para o tratamento do transtorno da insônia. Por possuir meia vida mais curta do que outros medicamentos

frequentemente receitados para a mesma indicação, tais como os benzodiazepínicos, este medicamento tem sido bastante utilizado na prática clínica de outros países e aceito pela população em geral (POYARES *ET AL.*, 2005; DANG *ET AL.*, 2011; PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014).

O medicamento zolpidem foi aprovado pela primeira vez na França em 1988. A partir do ano de 1992, zolpidem foi aprovado nos Estados Unidos da América (EUA) pela Food and Drug Administration (FDA), na forma farmacêutica de liberação imediata e dosagem de 10 mg. A formulação de liberação modificada e dosagem de 12,5 mg foi aprovada somente em 2005 pelo FDA (FARKAS *ET AL.*, 2013).

O tratamento da insônia é uma questão importante na prática médica, uma vez que essa condição, frequentemente, apresenta-se de forma crônica e a prescrição de um medicamento a curto prazo acaba tornando-se incoerente nesses casos. Tal fato é comprovado estatisticamente, sendo demonstrado que cerca de 53 a 83% dos pacientes necessitam de tratamento a longo prazo para tratar a insônia. Entretanto, o tratamento a longo prazo utilizando fármacos benzodiazepínicos pode aumentar o risco de desenvolvimento de dependência, além de causar outros efeitos colaterais. Deste modo, é extremamente importante a escolha de um medicamento que seja seguro para o tratamento da insônia, e que possa ser utilizado a longo prazo (POYARES *ET AL.*, 2005).

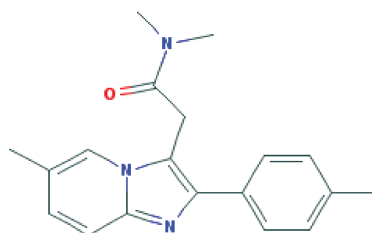
Diante disto, zolpidem demonstrou ser seguro e eficaz em estudos realizados com milhares de pacientes, evidenciando melhora significativa da insônia e sem o desenvolvimento de sintomas de retirada, dependência ou sintomas residuais significativos (POYARES *ET AL.*, 2005).

1.3.1 Propriedades físico-químicas

O zolpidem apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou quase branco e higroscópico, ligeiramente solúvel em água, pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em cloreto de metileno (DOLLERY, 1999; DANG *ET AL.*, 2011). Suas propriedades físico-químicas estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Propriedades físico químicas

Nome químico	N, N-dimetil-2- [6-metil-2- (4-metilfenil) imidazo [1,2- α] piridin-3-il] acetamida
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O
Peso molecular	307.397 g/mol

Fórmula Estrutural

Fonte: PubChem, 2018.

1.3.2 Farmacodinâmica

Os efeitos sedativo-hipnóticos do medicamento hemitartrato de zolpidem ocorrem por meio da interação com os receptores ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABAA). Esses receptores são formados por complexos pentaméricos constituídos por diversas subunidades (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π), que juntas formam um canal central de ânions responsável pela inibição do SNC (Figura 2) (VLAINIĆ *ET AL.*, 2012; PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014). A ligação a esses receptores ocorre com maior afinidade com a subunidade α 1, que se localiza primariamente no cérebro, ao contrário das subunidades α 2, α 3, α 4, α 5 e α 6 que se localizam predominantemente na medula espinhal. O fato deste medicamento se ligar com maior afinidade às subunidades α 1 explica as propriedades hipnóticas deste medicamento e a baixa intensidade de efeito miorelaxante, ansiolítico e propriedades anticonvulsivantes (MANDRIOLI *ET AL.*, 2010; DANG *ET AL.*, 2011; VLAINIĆ *ET AL.*, 2012; YANG E DEEKS, 2012; PIGEON *ET AL.*, 2014). Esses receptores são modulados por diversos fármacos distintos, dentre os quais destacam-se: os benzodiazepínicos, barbitúricos, esteroides neuroativos, anestésicos, dentre outros (VLAINIĆ *ET AL.*, 2012).

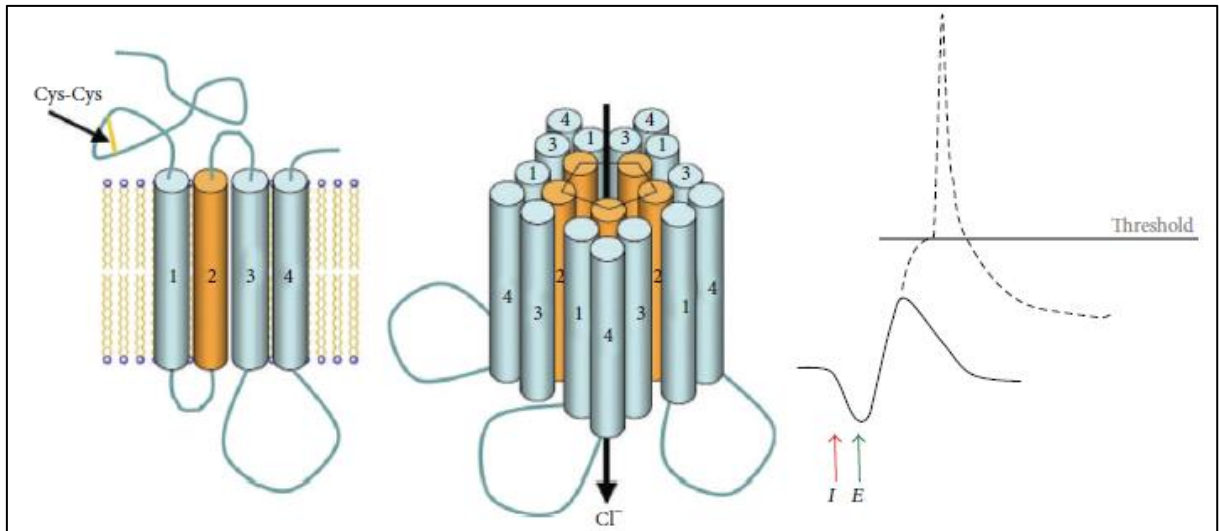


Figura 2: Estrutura pentamérica do GABAA composto por 4 subunidades monoméricas transmembrana. Zolpidem liga-se de forma alostérica, aumentando o influxo de Cl⁻ que hiperpolariza o potencial transmembrana (em I) tornando-o menos propenso a responder a estímulos excitatórios (em E).

Fonte: Pergolizzi JR et al., 2014.

Uma vez ligada às subunidades $\alpha 1$ dos receptores GABAA, o neurotransmissor GABA endógeno ou agonistas análogos exógenos, tais como zolpidem, desencadeiam o aumento do fluxo do íon cloro (Cl⁻) do meio extracelular para o intracelular dos neurônios, fazendo com que o mesmo fique hiperpolarizado, uma vez que o potencial de descanso transmembrana da célula é negativo. Esse processo produz um potencial inibitório pós-sináptico, dado que, uma vez que a célula é hiperpolarizada, sua despolarização se torna dificultada e, como consequência a condução neuronal se torna diminuída e ocorre a inibição do SNC (PERGOLIZZI JR ET AL., 2014).

O medicamento hemitartrato de zolpidem possui início rápido de ação (10 minutos por via intravenosa e cerca de 30 minutos após administração oral), além de efeitos residuais e de rebote mínimos. É primariamente efetivo na indução do sono, possuindo atuação reduzida em sua duração ou manutenção (Dollery, 1999; Dang et al., 2011). Diferentemente dos fármacos benzodiazepínicos, zolpidem apresenta pouco efeito sobre os estágios do sono em participantes saudáveis, aumentando os estágios 2 e de ondas lentas do sono, além de reduzir a latência do sono e melhorar a sua qualidade (MANDRIOLI ET AL., 2010; DANG ET AL., 2011).

Diversos testes podem ser realizados para determinar a eficácia clínica deste fármaco, dentre os quais o mais utilizado é a polissonografia, que avalia através de sensores espalhados pelo corpo a atividade cerebral, muscular, ocular, frequência

cardíaca, oxigenação do sangue e fluxo e esforço respiratório. Além dele, diversos questionários são frequentemente empregados para avaliar a qualidade de sono do participante, sendo utilizados antes e após a administração do medicamento (DANG *ET AL.*, 2011; PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014)

1.3.3 Farmacocinética

O zolpidem usualmente é administrado por via oral e diferentes formas de apresentação deste medicamento encontram-se disponíveis no mercado mundial, tais como comprimidos revestidos, comprimidos sublinguais e sprays orais. No Brasil, são encontradas formulações de comprimidos revestidos, comprimidos sublinguais e comprimidos de liberação modificada, nas concentrações de 5 mg, 6,25 mg, 10 mg e 12,5 mg (MANDRIOLI *ET AL.*, 2010; NEUBAUER, 2010; YANG E DEEKS, 2012, ANVISA).

Uma vez ingerido, este medicamento é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal (>95%), sendo metabolizado através de primeira passagem hepática, o que resulta em uma biodisponibilidade de aproximadamente 70%. A ingestão concomitante de alimentos à administração de zolpidem pode resultar na diminuição de sua absorção, devido ao aumento do fluxo sanguíneo hepático (DOLLERY, 1999; DANG *ET AL.*, 2011; FODA E ALI, 2012, MICROMEDEX). Em geral, o pico de concentração plasmática (C_{máx}) do medicamento zolpidem é atingido 1-2 horas (média 1,6 horas) após sua ingestão (T_{máx}) em doses de 5 e 10mg (DOLLERY, 1999; PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014; GREENBLATT *ET AL.*, 2014, MICROMEDEX).

Em doses terapêuticas, o zolpidem possui farmacocinética linear. A ligação plasmática é da ordem de 92% e o volume de distribuição em adultos é de 0,54 + 0,02 l/kg. (MICROMEDEX, LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990). A distribuição de zolpidem ocorre de maneira rápida e extensiva por todos os tecidos, inclusive o sistema nervoso central (SNC), com taxas de ligação às proteínas plasmáticas (albumina e α 1-glicoproteína ácida) de 92% (DOLLERY, 1999; YANG E DEEKS, 2012). Seu metabolismo é realizado no fígado, através de oxidação e hidroxilação, mediado pelo citocromo P450 (CYP), sendo a isoforma CYP3A4 a principal responsável por este processo, com participação menor das isoformas CYP1A2 e CYP2D6 (DANG *ET AL.*, 2011; YANG E DEEKS, 2012).

Diversos estudos mostram que existe uma diferença significativa no metabolismo do zolpidem entre os gêneros masculino e feminino. A diferença de clearance da CYP3A4 entre gêneros pode ser destacada como uma das possíveis causas para o metabolismo e parâmetros farmacocinéticos distintos entre homens e mulheres (PERGOLIZZI JR *ET AL.*, 2014). Destaca-se ainda, segundo Mandrioli e cols. (2010) que certos níveis de testosterona poderiam influenciar no clearance do zolpidem, possivelmente através de um mecanismo de indução enzimática.

A eliminação deste fármaco ocorre principalmente pelo metabolismo hepático, e o fármaco é excretado em grande parte através da urina (aproximadamente 60%), e pelas fezes (aproximadamente 40%); sendo que menos de 1% é excretado em sua forma ativa na urina. A meia-vida plasmática é, em média, de 2,4 horas (0,7 a 3,5 horas). (LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990, DOLLERY, 1999, MONTI JM, 2000, GOODMAN E GUILMAN 2012, GREENBLATT ET AL. 2013, MICROMEDEX)

Os produtos do metabolismo do zolpidem são uma série de pelo menos três metabólitos hidroxilados distintos. Não há evidências que indiquem que qualquer um desses metabólitos tenha atividade farmacológica clinicamente significativa. Desta forma, pode se concluir que os efeitos farmacológicos do zolpidem são essencialmente atribuíveis ao composto original. (LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990, GREENBLATT *ET.AL* 2012).

1.3.4 Fatores demográficos que influenciam a farmacocinética do Zolpidem

1.3.4.1 Gênero

O gênero influencia significativamente as propriedades farmacocinéticas do zolpidem. Em qualquer dose administrada, as mulheres apresentam valores da área sob a curva (*AUC*) mais elevada que os homens (Figura 3). Esta diferença é particularmente evidente em indivíduos com idade inferior a 60 anos.

O efeito do gênero é em parte, mas não inteiramente, explicado por diferenças no peso corporal - as diferenças persistem mesmo quando os valores de *AUC* ou de liberação são normalizados para o peso. A contribuição do peso não é clinicamente relevante, uma vez que as doses recomendadas de zolpidem por via oral não são peso ajustadas, e são as mesmas para homens e mulheres. Valores

mais altos de *AUC* em mulheres não são conhecidos por estarem associados a incidência maior de reações adversas. (GREENBLATT *ET.AL* 2012, LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990).

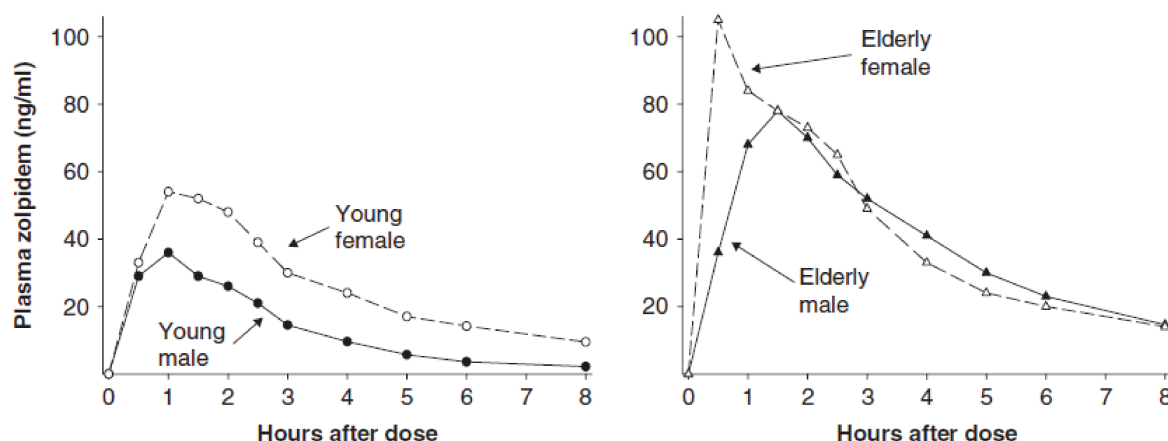


Figura 3: Concentração plasmática média de zolpidem após doses orais únicas de 5 mg em grupos de indivíduos jovens do sexo masculino e feminino, e grupos de idosos do sexo masculino e feminino.

Fonte: Greenblatt et.al 2012.

1.3.4.2 Idade

Os valores da *AUC* de zolpidem são mais elevados em indivíduos idosos saudáveis (com 65 ou mais anos de idade) do que em indivíduos jovens que receberam a mesma dose do medicamento. O efeito da idade é evidente independentemente do sexo (Figura 3). Isto reflete um declínio relacionado à idade na capacidade metabólica hepática que é observado para muitas outras drogas. Como consequência do aumento da *AUC* em idosos, juntamente com um aparente aumento na sensibilidade do receptor aos efeitos agonistas dos benzodiazepínicos, a dose clínica recomendada de zolpidem é reduzida para 5 mg em idosos. (GREENBLATT *ET.AL* 2012).

Estudo recente realizado em Taiwan demonstrou uma possível associação entre o uso prolongado de doses elevadas de Zolpidem em pacientes idosos e o aumento do risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer (CHENG *ET. AL.*, 2017). Outro estudo, LEE J *ET. AL.*, 2018 demonstrou o risco elevado da doença de Alzheimer em pacientes coreanos com idade ≥ 50 anos expostos a sedativos-hipnóticos, evidenciando necessidade de cautela na prescrição dessa classe

medicamentosa em pacientes idosos. No entanto, ambos os estudos não avaliaram todos os possíveis fatores para a ocorrência da doença, assim como o tempo de acompanhamento não foi suficiente, sendo necessária a realização de um estudo com resultado mais preciso e por tempo prolongado.

1.3.4.3 Doença Hepática

A biodisponibilidade encontra-se aumentada em pacientes com insuficiência hepática. A depuração é consideravelmente reduzida e a meia-vida prolongada (aproximadamente 10 horas). (GOODMAN E GUILMAN 2012, MICROMEDEX)

Observou-se grande aumento no tempo de meia vida e aumento estatisticamente significativo na $C_{\text{máx}}$ e AUC foram observados em 8 pacientes com cirrose para os quais foram administrados zolpidem 8 mg, por via intravenosa, quando comparados com os resultados em participantes saudáveis com a mesma idade (Tabela 5). A fração não ligada do zolpidem também foi aumentada no grupo com cirrose em relação aos pacientes saudáveis. O ajuste de dose do zolpidem pode ser necessário em pacientes com cirrose. (LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990).

Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas do zolpidem em participantes saudáveis, doentes com cirrose hepática e doentes com insuficiência renal.

Group	Dose/Route (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}	$t_{1/2}$	AUC ($\mu\text{g/L} \cdot \text{h}$)
Healthy adults ^a (n = 8)	20 PO	250	0.7	2.2	788
Patients with cirrhosis (n = 8)	20 PO	499**	0.7	9.9	4202*
Healthy volunteers (n = 20)	20 PO	197		1.7	483
Renal insufficiency / dialysis (n = 8)	10 IV	246		2.7	603
Renal insufficiency / no dialysis (n = 8)	10 IV	209		3.0	803

a. Controls matched in age to patients with cirrhosis.

Abbreviations: C_{max} = peak plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} ; $t_{1/2}$ = elimination half-life; AUC = area under the plasma concentration vs time curve; PO = oral; IV = intravenous. Statistically significant difference from healthy volunteers: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$.

Fonte: Langtry HD e Benfield P, 1990.

1.3.4.4 Doença Renal

Pacientes submetidos a diálise periódica tenderam a ter uma taxa de eliminação mais lenta do que aquela observada em participantes saudáveis (Tabela 5). Os valores de *AUC* aumentaram em 20% nos pacientes em diálise. O zolpidem não é dialisável. (LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990, GOODMAN E GUILMAN 2012, MICROMEDEX). Em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a diálise, o volume de distribuição aumentou significativamente, houve também aumento da *AUC* em 60% e no tempo de meia vida que quase duplicou. O ajuste de dose do zolpidem pode ser necessário em doentes renais. (LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990).

1.3.4.5 Etnia

A origem étnica (raça) tem sido proposta como um fator que pode contribuir para variações individuais na farmacocinética do zolpidem. Atualmente, o possível papel da origem étnica permanece hipotético. Não existem dados clínicos para validar as variações dependentes da raça na farmacocinética do zolpidem. (LANGTRY HD E BENFIELD P, 1990, GREENBLATT *ET.AL* 2012).

1.3.5 Caracterização dos efeitos toxicológicos de zolpidem

Por se tratar de um medicamento já bem conhecido e extensamente utilizado, os dados toxicológicos de zolpidem estão bem fundamentados na literatura. Em estudo realizado para avaliar os efeitos de zolpidem após repetidas doses por mais de 12 meses em primatas e ratos, os efeitos de diminuição do ganho corporal, diminuição do consumo de comida e aumento discreto do peso do fígado foram observados com doses maiores que 100 mg/kg. Doses maiores que 100 mg/kg resultaram em alterações do ciclo estral e intervalos pre-coitais prolongados em ratos, entretanto nenhum efeito reprodutivo foi observado nesses animais ao se utilizar doses diárias de 4 a 100 mg/kg. Estudos teratogênicos demonstraram, em geral, o efeito de letargia e diminuição do peso corporal nas mães nas doses de 20 a 100 mg em ratas e em todas as doses utilizadas em coelhos. Com relação aos fetos

ficou evidenciada, nos ratos, uma tendência a calcificação incompleta nos ossos do crânio, enquanto que nos coelhos doses acima de 16 mg/kg resultaram no aumento da perda fetal após a implantação e má ossificação de fetos viáveis. Esses achados podem ser explicados pela redução do peso corporal das mães e por conta de um retardamento da maturação fetal frequentemente ocasionada pelo uso de medicamentos sedativo-hipnóticos. Com a dose de 4 mg/kg não foram observados efeitos de toxicidade materna e fetal nos animais. Não foram relatados efeitos de mutagenicidade, genotoxicidade, aberrações cromossômicas e síntese de DNA não programado com zolpidem. Não foi observado efeito carcinogênico deste medicamento em camundongos quando os mesmos foram acompanhados por 2 anos após terem utilizado doses de 4, 18 e 80 mg/kg. Entretanto estudos realizados com ratos, evidenciaram a ocorrência de lipossarcomas renais (4 de 100 ratos – 3 machos e 1 fêmea) em animais que receberam doses de 80 mg/kg/dia, e um caso de lipoma renal em um macho que recebeu 18 mg/kg/dia. Apesar disso, as taxas de incidência destes eventos foram os mesmos vistos em controles históricos e foram relacionados a ocorrências espontâneas (DOLLERY, 1999).

Em estudos realizados com ratas prenhas observou-se a passagem de zolpidem e seus metabólitos pela barreira placentária, porém apresentando concentração no tecido do feto menor do que no materno. Existe pouca informação disponível sobre o efeito deste medicamento em mulheres grávidas e, desta forma, o mesmo enquadra-se na categoria C, na qual não há estudos adequados em mulheres e apesar de estudos em animais terem evidenciado alguns efeitos colaterais no feto, o seu benefício pode justificar o risco potencial durante a gravidez (JURIC *ET AL.*, 2009; WANG *ET AL.*, 2010; FDA).

Em um estudo realizado por Juric e cols. em 2009, foram avaliadas 45 mulheres grávidas que possuíam algum tipo de transtorno psicológico e utilizaram zolpidem em comparação com grupo controle pareado de 45 mulheres grávidas que igualmente possuíam algum transtorno psicológico e não fizeram uso do medicamento. Do total, 11 mulheres (24,4%) fizeram uso de zolpidem durante toda a gravidez, sendo que a grande maioria fez uso da medicação durante o 3º trimestre (77,8%) e utilizou a dose de 10 mg (n=43). A dose média utilizada foi $8,8 \pm 3,9$ mg/dia por um tempo médio de $13,8 \pm 12,9$ semanas. Amostras de sangue fetal (cordão umbilical) e materno foram coletadas no momento do nascimento, para posterior avaliação dos níveis plasmáticos de zolpidem. Além disso, foi coletada também a

história médica das pacientes e realizada uma entrevista com as mães 24 horas após o nascimento. Ao longo do período de acompanhamento do estudo na gravidez, as mães responderam questionários referentes à Escala de Depressão de Beck (Beck Depression Inventory – BDI) ao Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index) que foram comparados entre os grupos. As mulheres que fizeram uso de zolpidem apresentaram valores máximos maiores ($22,7 \pm 10,4$ versus $18,4 \pm 9,0$; $p > 0,007$) e média ($16,7 \pm 9,6$ versus $12,5 \pm 7,6$; $p > 0,008$) de BDI significativamente mais altos na gravidez e valores de BDI ($16,4 \pm 10,2$ versus $11,4 \pm 7,4$; $p > 0,007$) mais altos na última visita antes do parto, quando comparado com o grupo controle pareado. Nenhuma má-formação foi relatada neste estudo, dentre as 90 mulheres grávidas. As taxas de partos prematuros (26,7%) e de baixo peso no nascimento (15,6%) não foram estatisticamente significativas. A concentração plasmática de zolpidem no sangue só pôde ser detectada em 6 duplas materno-infantil que haviam feito uso do medicamento menos de 24 horas antes do parto, e os valores encontrados foram inferiores aos esperados no plasma materno (<4 ng/ml - 64 ng/ml, média de $17,3 \pm 26,2$ ng/ml) e no plasma do cordão umbilical (<4 ng/ml - 15 ng/ml, média $8,2 \pm 4,8$ ng/ml). A taxa de passagem de zolpidem pela barreira placentária foi altamente variável, com valores de concentração do cordão umbilical entre 48% e 275% da concentração materna. Esses resultados demonstraram que zolpidem atravessa a barreira placentária, pode ser detectada no sangue da criança se ingerido pela mãe em menos de 11 horas do nascimento e seu uso pode resultar em sintomas neonatais como baixo peso no nascimento e partos prematuros quando o medicamento é utilizado em período próximo ao nascimento (JURIC ET AL., 2009).

Adicionalmente Wang e cols. (2010) realizaram um estudo observacional em Taiwan avaliando o banco de dados nacionais e analisando os riscos de desfechos adversos em mulheres grávidas que fizeram uso de zolpidem durante o período gestacional ($n=2.497$) em comparação com mulheres grávidas que não utilizaram o medicamento ($n=12.485$). Dados sociodemográficos, a história médica das mães e dos infantes foram coletados e analisados. Os principais resultados do estudo demonstraram diferenças significativas de nível educacional inferior ($p < 0,001$), hipertensão gestacional superior ($p < 0,001$) e anemia superior ($p = 0,001$) nas mães que receberam zolpidem em comparação com as que não receberam. Com relação ao parto e características dos recém-nascidos, foi possível demonstrar que o uso de

zolpidem influenciou significativamente ($p<0,001$) na redução de peso das crianças no nascimento, no padrão do parto, ocorrência de partos cesarianos e na redução do tamanho da criança para a idade gestacional. Não foram encontradas diferenças significativas entre a ocorrência de anormalidades congênitas entre os grupos comparados ($p=0,329$). As mulheres que receberam zolpidem no primeiro trimestre de gravidez não apresentaram grandes diferenças de ocorrência de desfechos adversos em comparação com as que receberam no segundo e terceiro trimestre. Em conclusão, esses dados demonstraram que zolpidem aparentemente não se caracteriza como um agente teratogênico, porém é capaz de induzir um risco maior de desfechos adversos nas grávidas e recém-nascidos em comparação com mulheres grávidas que não o utilizaram. Através destes resultados, o autor recomenda que zolpidem seja evitado sempre que possível durante a gravidez (WANG ET AL., 2010).

1.4 Comprimido Orodispersível

A forma de administração de um medicamento proporciona um efeito significativo em sua eficácia. Para a maioria dos agentes terapêuticos de efeito sistêmico no organismo a via oral continua representando a via de administração de escolha, devido às suas várias vantagens e alta adesão do paciente, quando comparada às demais vias. Embora comprimidos e cápsulas sejam a representação da maior parte das formas farmacêuticas disponíveis atualmente, muitas pessoas apresentam dificuldade para a deglutição, como idosos, crianças, pacientes com disfagia associada a doenças, entre outros, e conseqüentemente não administram suas medicações conforme são normalmente prescritas por seus médicos. (HIRANI J, 2009)

Comprimidos orodispersíveis, do inglês *orally disintegrating tablet* (ODT), foram desenvolvidos para desintegrar-se rapidamente na saliva, em poucos segundos – 60 segundos, sem a necessidade de ingeri-los com água. Melhor biodisponibilidade e início mais rápido de ação são algumas das principais características desta forma farmacêutica, visto que a dissolução e absorção do fármaco bem como o início do efeito clínico podem ser significativamente melhores que o observado nas formas farmacêuticas convencionais. (HIRANI J, 2009)

O medicamento teste produzido pela Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. possui indicação para o tratamento da insônia e deverá ser administrado imediatamente antes de deitar ou na cama. Será produzido na dosagem de 5mg na forma farmacêutica de comprimido orodispersível (que se desintegra ou se dissolve rapidamente quando colocado sobre a língua) facilitando a administração em idosos e daqueles pacientes que apresentam dificuldade de deglutição.

1.5 Testes de Biodisponibilidade/Bioequivalência

A legislação brasileira, RE n. 1170 de abril de 2006, preconiza que para se aceitar a equivalência entre fármacos, a bioequivalência farmacocinética deva ser demonstrada e esta é obtida através de estudo com características específicas.

A aplicação do teste de bioequivalência avalia se uma nova formulação ou forma farmacêutica é semelhante à outra pontuada como referência. Pode ser aplicada ainda quando se deseja aumentar a linha de produtos, para verificar suas características físicas, comparar lotes de um mesmo fármaco, comparar dois métodos de fabricação diferentes ou locais de fabricação diferentes.

Os critérios para a comprovação da bioequivalência de medicamentos estabelecem que a mesma só exista quando são cumpridos os requisitos que configuram na ausência de diferença significativa na velocidade e extensão da absorção de um fármaco. Caso isso não ocorra, as formulações não podem ser consideradas bioequivalentes, mesmo quando cumpram todas as outras especificações de qualidade físico-químicas: teor, uniformidade, dissolução, desintegração, etc.

A atividade farmacológica do princípio ativo está diretamente relacionada com as características farmacotécnicas do medicamento, portanto deve-se estabelecer as situações em que o efeito é dependente da quantidade absorvida e da velocidade de absorção. Eventuais variações podem levar à ineficácia clínica e até mesmo sintomas de intoxicação.

Biodisponibilidade incita a velocidade e o grau com que uma substância é absorvida a partir da administração de um fármaco e se torna disponível no local de ação ou em um fluido biológico, portanto o estudo de bioequivalência tem por objetivo comparar as biodisponibilidades de duas ou mais formulações, com o

mesmo fármaco, consideradas equivalentes farmacêuticos e administradas na mesma dose molar. Em farmacologia a intercambialidade indica a possibilidade de substituição de um medicamento por outro equivalente terapêutico receitado, após prova de bioequivalência. (ANVISA RE 1170, 2006; FDA – BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE REQUERIMENTS; 1998)

Estudos de bioequivalência são, na maioria das vezes, realizados em participantes sadios que são recrutados segundo critérios que garantam homogeneidade de gêneros e são confinados sob condições padrão de alimentação, acomodações, etc. Durante o confinamento e após a administração do fármaco, são coletadas amostras (segundo um cronograma pré-estabelecido por profissionais treinados para garantir as mesmas condições de coleta em todos os tempos e para todos os participantes) em algum líquido biológico onde o fármaco possa ser quantificado. A análise é realizada considerando algumas medidas farmacocinéticas tais como, a área sob a curva da concentração da substância no plasma versus tempo (ASC), concentração máxima (C_{max}) atingida pela substância e o tempo no qual a concentração máxima é atingida (T_{max}) (figura 4). (ANVISA - MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM BIOEQUIVALÊNCIA, 2002)

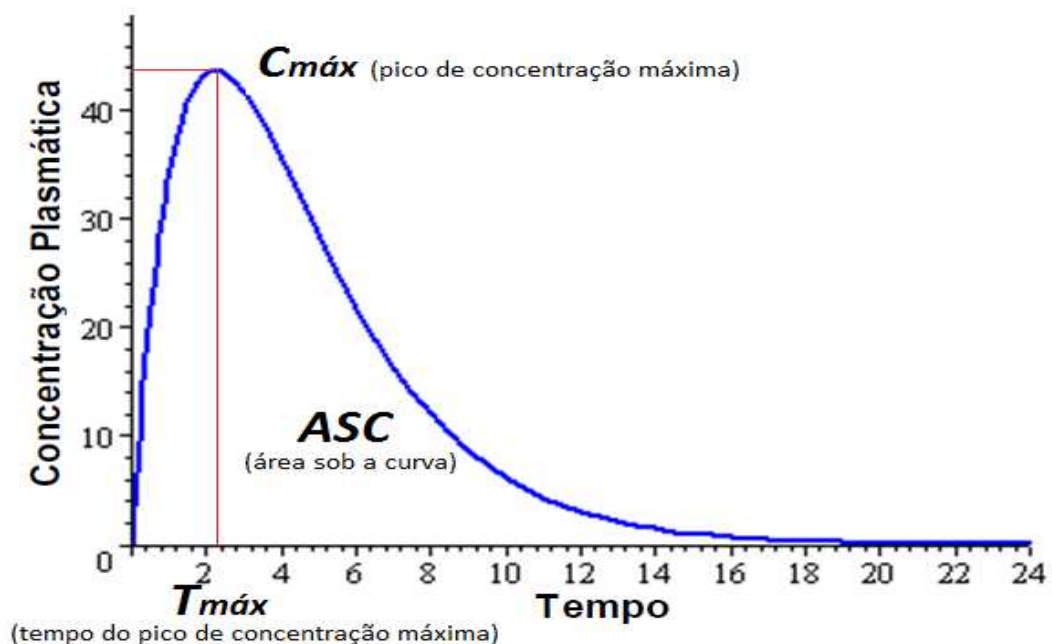


Figura 4: Curva de concentração plasmática de um fármaco

Entre os desenhos mais comuns em estudos clínicos de Bioequivalência temos o delineamento *cross-over*. Esse desenho possibilita vantagens em termos de precisão estatística e custo quando comparados ao delineamento paralelo, pois cada indivíduo é o seu próprio controle e assim elimina a influência da variabilidade metabólica intra participantes. Nesse modelo para cada participante é administrada mais de uma formulação de um mesmo medicamento em períodos diferentes e em determinada sequência. Entre os períodos deve ser respeitado o período de eliminação do fármaco (*washout*), que deve ser no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco. Aqui se faz importante conceituar a medida farmacocinética tempo de meia vida ($t_{1/2}$) que corresponde ao tempo necessário para que a concentração plasmática seja reduzida pela metade.

Um estudo de Bioequivalência é composto por três etapas, todas elas previstas em um protocolo clínico previamente aprovado, tanto tecnicamente quanto eticamente.

A Etapa Clínica é onde se inicia a triagem de participantes saudáveis, que após exames clínicos que atestem sua aptidão para participação no estudo é aplicado a ele o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), termo este que explicita ao participante todos os procedimentos adotados e informações pertinentes. Em seguida os participantes são internados, processo acompanhado como um todo por profissionais qualificados (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) seguindo sempre as Boas Práticas Clínicas, então é administrado o tratamento padronizado e realizadas as coletas das amostras em tempos pré-determinados levando em consideração as características farmacocinéticas do fármaco. A ANVISA determina que a coleta de amostras contemple um tempo de pelo menos 3 a 5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou do metabólito, isso garante a adequada caracterização do perfil plasmático, concentração versus tempo, da droga.

É na Etapa Analítica que ocorre a quantificação do fármaco na matriz biológica (sangue, plasma, soro, urina) coletado e processado durante a etapa clínica, utilizando metodologia específica. A quantificação do fármaco nas amostras acontece através da aplicação de um método bioanalítico validado, e então a obtenção da curva de concentração plasmática em função do tempo. A partir dessa curva, são calculados os parâmetros farmacocinéticos necessários para estabelecer a bioequivalência, vale ressaltar que a Etapa deve ser conduzida seguindo as boas práticas de laboratório.

Após quantificação das concentrações do fármaco aplica-se um método estatístico apropriado para analisar os dados e verificar os parâmetros da análise de bioequivalência, essa etapa é denominada como Estatística.

Podemos incluir nessa etapa também, apesar de ser realizada previamente ao início, durante o planejamento, a determinação do delineamento e número de participantes que participarão do estudo de acordo com os métodos estatísticos apropriados, o poder exigido pelas agências regulatórias e a variabilidade do fármaco; além da análise dos dados obtidos na etapa analítica, já citados acima, com o cálculo das medidas farmacocinéticas e avaliação de bioequivalência através de intervalos de confiança e testes de hipóteses. (CHOW, SHAO, WANG, 2003)

A ANVISA preconiza, através da Resolução nº 1170 de 2006, que em um estudo de bioequivalência devam ser determinados: a área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo t relativo à última concentração do fármaco determinada experimentalmente (ASC_{0-t}); a área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC_{0-inf}), onde $ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + C_t/K_e$, sendo C_t a última concentração medida e K_e é a constante de eliminação. A estimativa de K_e é obtida pelo coeficiente de inclinação da reta de regressão ajustada utilizando-se as últimas concentrações transformadas na escala logarítmica e multiplicada por - 2,303; o pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) que devem ser obtidos diretamente, sem interpolação dos dados. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco e/ou metabólito também deve ser determinada, embora não haja necessidade de tratamento estatístico. Os medicamentos serão considerados bioequivalentes quando o intervalo de confiança de 90% para a Razão T/C entre as médias de ASC_{0-t} e de C_{max} estiver compreendido entre 80 e 125%. Outros limites poderão ser aceitos mediante justificativas científicas bem fundamentadas.

1.6 Fluxo ético

O órgão máximo sobre ética em pesquisa no Brasil é o Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), ele fica alocado no Conselho nacional de Pesquisa (CNS) que por sua vez está contido no Ministério da Saúde. Sob a conduta do CONEP estão os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, com “múnus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. (RESOLUÇÃO CNS 466/12, 2012)

O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. Este papel está bem estabelecido nas diversas diretrizes éticas internacionais (Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais para as Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos – CIOMS).

Conforme evidenciado de forma esquemática na figura 5, dependendo de sua origem uma pesquisa e consequentemente seu protocolo podem sofrer tramitações diferentes. Se a pesquisa for pertencente ao grupo I, além da apreciação do CEP, o CONEP também dará seu parecer ao protocolo além de avaliar o parecer do CEP.

Caso a pesquisa seja pertencente ao Grupo II o CEP avaliará o protocolo e o CONEP apenas avaliará o parecer expedido pelo CEP. Para os protocolos contidos no Grupo III, incluímos os protocolos de bioequivalência, o CONEP apenas acompanhará através do relatório trimestral e a homologação é expedida pelo CEP.

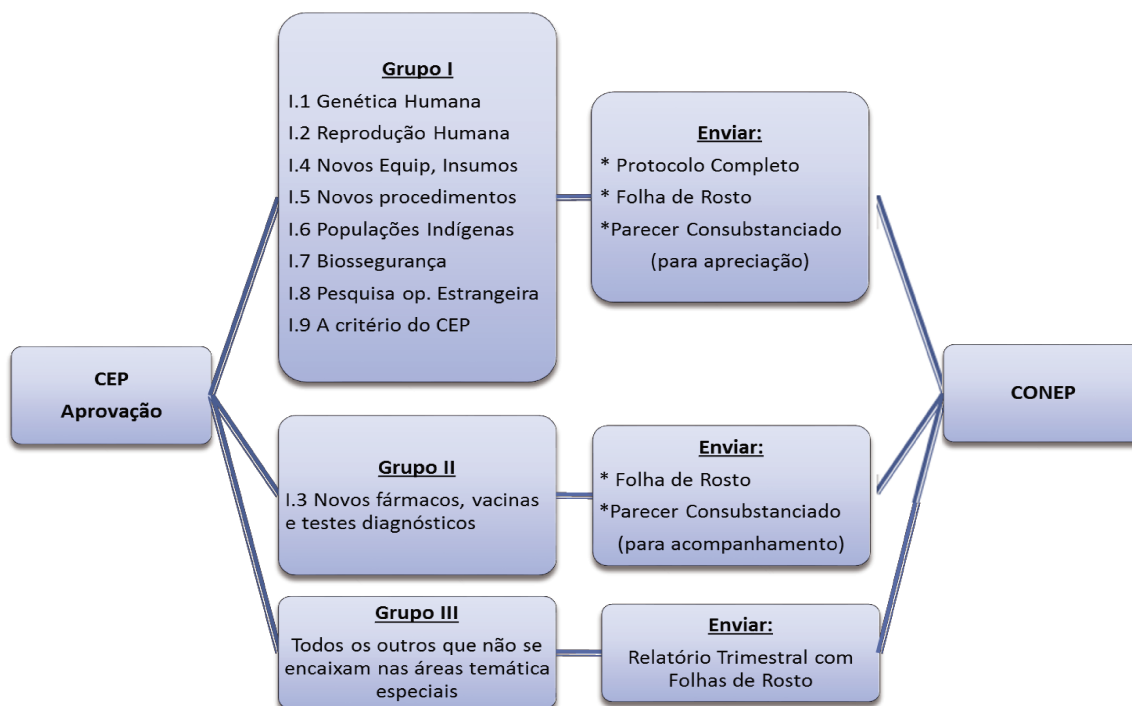


Figura 5: Esquema da tramitação ética de protocolos de pesquisas clínicas no Brasil.

Esse esquema evidenciado foi o vigente na data do Estudo de Biodisponibilidade em questão e o protocolo da pesquisa foi homologado pelo CEP do Instituto de Ciências Biomédicas da USP com o parecer consubstânciado de número 2.395.434, expedido na data 23/11/2017.

1.7 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e Espectrometria de Massas

Para realização da Etapa Analítica, a aplicação de um método analítico adequado, capaz de mensurar em plasma humano, as diferentes concentrações dos fármacos encontradas nos Estudos de Bioequivalência, é imprescindível que esse método seja exato, preciso e específico.

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência é um método de separação muito utilizado na indústria farmacêutica, para a análise de fármacos, em Estudos de Bioequivalência e uma infinidade de outras aplicações. A técnica é baseada em uma fase móvel líquida que flui através de uma fase estacionária sólida. A separação dos componentes contidos na fase móvel se dá através da interação com a fase estacionária, podendo ser por adsorção, partição ou troca iônica. Os dados brutos extraídos da análise são as alturas e áreas dos picos da fase eluída, em diferentes tempos.

Os Espectrômetros de Massa usam a diferença na razão de massa-carga (m/z) de átomos ou moléculas ionizadas para os separar. Portanto, a espectroscopia de massa permite a quantificação de átomos ou moléculas e fornece informações estruturais pela identificação de padrões de fragmentação distintas.

De maneira geral um espectrômetro de massas funciona realizando três etapas:

1. Criar íons em fase gasosa;
2. Separar os íons no espaço ou tempo com base na sua razão massa-carga;
3. Medir a quantidade de íons através da razão massa-carga.

A Figura 6 mostra as partes básicas de um espectrômetro de massa. A entrada transfere a amostra para o vácuo do espectrômetro de massa. Na região de fonte, as moléculas neutras da amostra são ionizadas e, em seguida, aceleradas no analisador de massa. O analisador de massa é o coração do espectrômetro de

massa. Esta seção separa os íons, no espaço e no tempo, de acordo com a sua razão massa por carga. Depois de os íons serem separados, eles são detectados. (LEE, 2003)

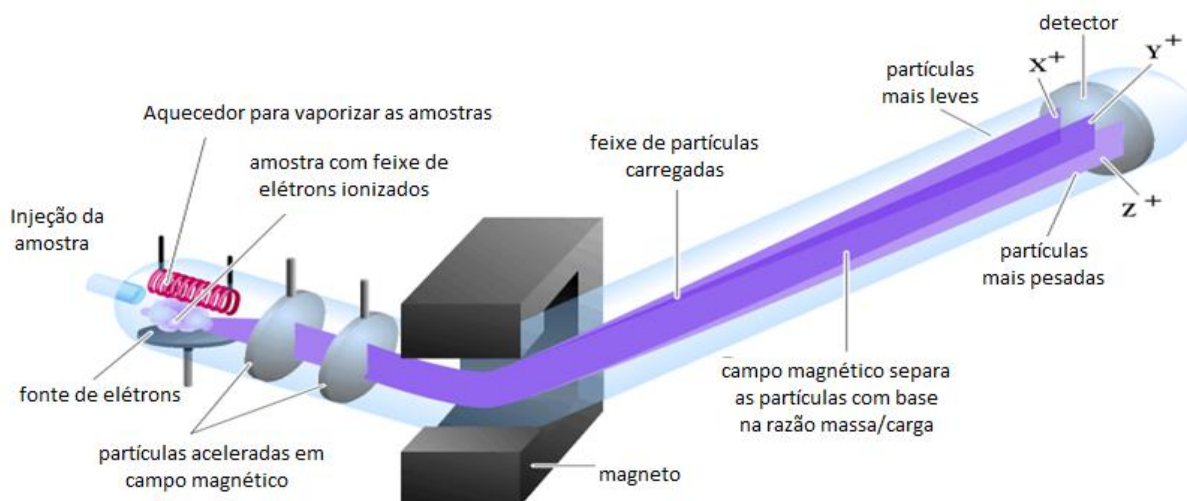


Figura 6: Esquema de funcionamento e partes básicas do Espectrômetro de Massas.
Fonte: adaptado de Lee, S. 2003

A seleção de uma entrada das amostras depende da matriz na qual ela está contida. A maioria das técnicas de ionização são projetadas para moléculas em fase gasosa de modo que a entrada deve transferir o analito na fonte como uma molécula em fase gasosa, se o analito for suficientemente volátil e termicamente estável. Gases e amostras com alta pressão de vapor são introduzidos diretamente para a região de fonte enquanto os líquidos e os sólidos são geralmente aquecidos para aumentar a pressão de vapor para análise. Se o analito é termicamente instável (decompõe-se em altas temperaturas) ou se ele não tem uma pressão de vapor suficiente, a amostra deve ser diretamente ionizada a partir da fase condensada. Estas técnicas de ionização direta requerem uma instrumentação especial e são mais difíceis de usar, no entanto, elas podem estender a gama de compostos que podem ser analisados por espectrometria de massa.

A cromatografia líquida é empregada como técnica de separação para introduzir termicamente compostos lábeis que não são facilmente separados por cromatografia em fase gasosa por algum motivo, seja ele químico ou por outra conveniência. Estas técnicas acopladas já foram submetidas a um desenvolvimento considerável através dos anos e são rotina nos dias atuais.

Uma variedade de técnicas de ionização é utilizada para a espectrometria de massa. A maioria dessas técnicas consiste em excitar a molécula neutra do analito que depois ejetará um elétron para formar um radical cátion. As considerações mais importantes consideradas para a seleção da técnica utilizada são o estado físico da substância a ser analisada e a energia de ionização. Para fases gasosas se aplica a ionização de elétrons e a ionização química, já para amostras em fase condensada são mais adequadas as técnicas de bombardeamento atômico rápido, íon secundário da espectrometria de massa, electrospray e matriz de dessorção a laser assistida. A energia de ionização é significativa, porque ela controla a quantidade de fragmentação observada no espectro de massa. (LEE, 2003)

A técnica de ionização Electrospray (ESI) é a mais comumente aplicada na interface LC/MS (Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massas). É utilizada para a análise de moléculas polares que apresentam íons pré-formados em solução, transformando íons dessa solução em íons na fase gasosa. A ionização de calor lábeis e de compostos com elevadas massas moleculares, tais como proteínas e peptídeos, podem ser detectados e mensurados por esta técnica. A ESI pode ser eficazmente aplicada como uma interface para o HPLC. É uma técnica de ionização suave que é utilizada para a determinação do peso molecular de uma ampla variedade de analitos. A amostra proveniente da cromatografia líquida de alta eficiência, é pulverizada, em forma de solução, através da agulha capilar que é mantida em um potencial elétrico de 5 kV aproximadamente, essa tensão aplicada através da agulha faz com que o líquido de pulverização seja carregado, devido à nebulização. As gotículas atravessam um fluxo de gás seco e calor, se evaporando. (VAN BRAMER, 1998)

À medida que a gotícula diminui em tamanho, a densidade da carga sobre a superfície da gotícula aumenta. Quando a repulsão de Coulomb atua com as cargas na superfície, as forças da tensão superficial são superadas (o limite de Rayleigh), a gota se desintegra para formar gotículas de segunda geração. O processo ocorre repetidamente, assim os íons vão desocupando as gotículas e se dirigem para dentro do analisador de massa. A figura 7 ilustra de forma esquemática o funcionamento da técnica ESI. (SHELKE, 2012)

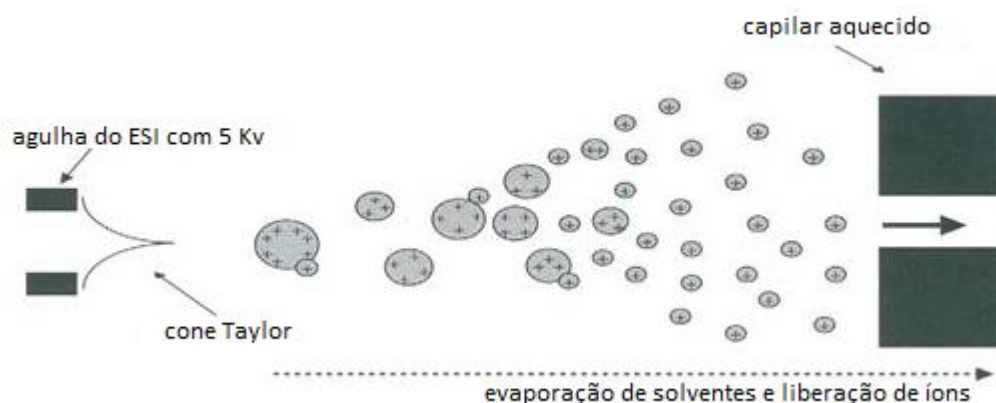


Figura 7: Esquema de funcionamento da técnica de Ionização por Electrospray (ESI)
 Fonte: adaptado de Shelke PG. 2012.

Depois dos íons serem formados eles são acelerados para o analisador de massa através de um campo elétrico. O analisador de massa separa estes íons de acordo com o seu valor da relação massa-carga (m/z). A seleção do modelo de analisador de massas está diretamente relacionada com a resolução desejada, faixa de massa trabalhada, limites da taxa de detecção e de digitalização necessária para determinada aplicação. Cada analisador tem operação e características diferentes e a seleção do instrumento envolve conhecimentos importantes. (LEE, 2003; VAN BRAMER, 1998; SHELKE, 2012)

O sistema de monitorização de reações múltiplas (MRM) acoplada ao espectrômetro de massa de triplo quadrupolo (figura 8) é um método e tem sido o principal instrumento para a quantificação de moléculas pequenas, uma vez que ensaios quantitativos baseados nessa técnica devem ter as características necessárias exigidas para estes complexos estudos: alta especificidade, sensibilidade, capacidade de multiplexação e precisão.

Os analisadores dos espectrômetros de massa separam as espécies carregadas eletricamente, de acordo com sua relação massa/carga, e assim determina a abundância e massa de cada uma das espécies iônicas em análise. O modo MRM com triplo quadrupolo é formado por quatro hastes dispostas configurando um quadrado, pelo centro do qual atravessam as espécies carregadas eletricamente. Na primeira etapa o íon de interesse (o precursor), proveniente do Electrospray, é pré-selecionado e separado dos demais por potencial elétrico e rádio frequência, assim apenas a molécula com a relação massa/carga desejada é

mantida. Em um segundo momento o íon é induzido por excitação à colisão com um gás neutro, geralmente argônio, em uma célula de colisão pressurizada fragmentando-o, esses são denominados íons produtos e são característicos de cada substância. Na terceira etapa são analisados e quantificados no detector apenas um pequeno número de fragmentos do íon específico, dessa maneira apenas íons de determinada relação massa/carga atingem o detector eletrônico no final do equipamento. Todos os demais íons são refletidos. Este método de análise por espectrometria de massa utilizando o monitoramento de reações múltiplas permite a monitorização contínua e rápida dos íons específicos de interesse. (LEE, 2003; VAN BRAMER, 1998; SHELKE, 2012)

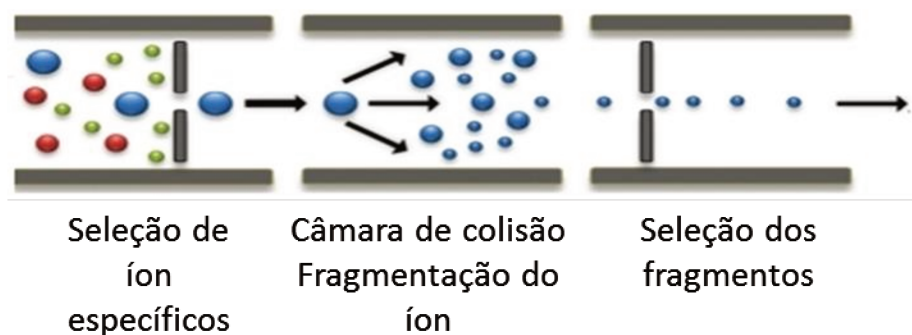


Figura 8: Esquema de funcionamento triplo quadro polo

Em resumo, a mistura de substâncias eluídas e advindas do cromatógrafo líquido será separada no primeiro quadrupolo somente pela relação massa/carga de interesse, caso haja mais de uma molécula com a mesma relação, a colisão que ocorre no segundo quadrupolo irá formar novas espécies que são definitivamente separadas no terceiro quadrupolo, restando apenas o íon de interesse.

2. Objetivos

O objetivo primário foi comparar a biodisponibilidade de duas formulações contendo hemitartrato de Zolpidem, sendo o medicamento teste um comprimido orodispersível e o medicamento comparador um comprimido sublingual, a fim de determinar se são bioequivalentes. A comparabilidade foi através de um método devidamente desenvolvido e subsequentemente validado em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado à Espectrometria de Massa, quantificando assim o analito em questão, em plasma humano.

O objetivo secundário foi avaliar a segurança e tolerabilidade através da análise de exames laboratoriais e clínicos, Eletrocardiograma (ECG) e a incidência de eventos adversos reportados.

3. Métodos

3.1 Etapa Clínica

3.1.1 Desenho do Estudo

O estudo é delineado de forma a permitir que se obtenham os parâmetros farmacocinéticos ($ASC_{0-T\text{último}}$ e C_{max}) para a comparação estatística, visando a averiguação de bioequivalência. No caso em estudo, tais parâmetros são obtidos diretamente a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento, baseado na aplicação de um modelo não compartimental próprio para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral.

A finalidade primária da etapa clínica é a coleta de amostras de sangue dos participantes para medir (na etapa analítica) níveis em plasma da droga após sua administração oral.

O desenho do estudo foi aberto, aleatorizado, cruzado, com 2 tratamentos em 2 períodos (2 sequências), nos quais os participantes receberam, em cada período distinto, a formulação teste ou a formulação comparadora, havendo, por conseguinte 2 braços de tratamento. As formulações foram administradas em dose única por via oral seguidas de coletas de sangue de pelo menos 3 meias-vidas de eliminação do fármaco. Os períodos de tratamento obedeceram um intervalo mínimo de 7 meias-vidas entre eles (*washout*), o que na prática resultou em um intervalo mínimo de 2 dias entre as internações.

Os participantes foram aleatoriamente designados a uma das seguintes sequências de tratamento:

- Sequência 1: Comparador (período I) – Teste (período II)
- Sequência 2: Teste (período I) – Comparador (período II)

3.1.2 Tratamentos, dosagem e posologia do produto sob investigação

Estudo 025/17

- Formulação Teste: Hemitartarato de Zolpidem 5mg - comprimido orodispersível Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. (Lote: 5031001, Fabricação: 02/2015, Validade: 02/2018).
- Formulação comparadora: Patz SL® 5mg - comprimido sublingual (hemitartarato de zolpidem); Novamed Fabricação de produtos farmacêuticos Ltda. (Lote: 908881, Fabricação: 08/2016, Validade: 08/2018).

Os participantes receberam em cada um dos períodos de internação 1 comprimido orodispersível da formulação teste ou 1 comprimido sublingual da formulação comparadora, por via oral em dose única e um copo de água mineral sem gás (200 mL), após desintegração total do comprimido na boca do participante, seguindo a aleatorização constante no Anexo I.

3.1.3 População do Estudo, recrutamento, duração e participação dos participantes

A população a ser estudada foi constituída de 32 participantes saudáveis, adultos de ambos os sexos com idade acima de 18 anos e inferior a 60, divididos em dois grupos balanceados em gênero e número, com índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 28.75 (DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2000, considerando uma tolerância de 15% quanto ao limite superior). Não houve restrições quanto ao grupo étnico. Os participantes foram recrutados dentre aqueles que se apresentaram à unidade clínica.

Os participantes inicialmente participaram de um processo de recrutamento, para o qual assinaram o Termo de Recrutamento (Anexo II), após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais são desenvolvidas as pesquisas clínicas. Nesta etapa foi efetuada uma consulta médica para obtenção da história clínica e realização de exame físico e dados antropométricos, conforme evidenciado na tabela 6. Se considerado que não houve, a priori, violação de algum critério de inclusão e/ou o enquadramento em algum critério de exclusão, os participantes

realizam também um ECG e posteriormente são encaminhados para realização de exames laboratoriais descritos na tabela 7.

Tabela 6: Exames físicos, história médica e dados antropométricos.

Categoria	Exames
História Médica	Alergias; olhos, nariz e garganta; sistema respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, gênito urinário, nervoso central, hematopoiético-linfático, endócrino; dermatológico, musculoesquelético; estabilidade emocional, história familiar e cirurgia.
Exame Físico	Olhos, orelhas, nariz, garganta, pescoço (incluindo tireoide), coração, pulmões, abdômen (incluindo fígado e baço), pele, linfonodos, urogenital, sistema nervoso, esqueleto e músculos
Dados Antropométricos	Pressão arterial (medida 5 minutos após descanso, na posição sentada), pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea e temperatura axilar em °C.

Tabela 7: Exames Laboratoriais vinculados ao Processo de Seleção dos Participantes.

Categoria	Exames
Análise hematológica	Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos e contagem de plaquetas
Análise Bioquímica	Ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, albumina, glicemia em jejum, fosfatase alcalina, SGOT, SGPT, colesterol total, triglicérides, ácido úrico e γ GT
Urina	Sumário de urina (Urina I)
Fezes	Protoparasitológico
Sorologia	Análise Sorológica para: hepatite B (HBsAg e Anti-HBc), hepatite C e HIV (1+2)
Outros	β -HCG para mulheres

Após o recebimento dos resultados dos exames, os participantes são informados quanto à aptidão física para participação em um estudo clínico ou são dadas as orientações pertinentes em caso contrário.

Por ocasião da consulta médica os participantes foram também informados sobre as restrições do uso de medicamentos e demais quesitos constantes no protocolo do Estudo. Os participantes também são concomitantemente observados quanto às condições emocionais para participação no Estudo.

Após a leitura do protocolo do estudo, consultou-se o banco de participantes aprovados no recrutamento e, levando em conta os critérios de inclusão e exclusão, selecionou um número de participantes adequado para atender às necessidades de inclusão no estudo. Os participantes foram contatados via telefone e informados sobre a data da reunião prévia à internação.

Após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, com o aceite, os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo III) para participação no estudo.

Após a seleção os participantes que foram considerados qualificados para participar, foram internados em 2 períodos de aproximadamente 36 horas cada, com pelo menos 7 meias-vidas de intervalo entre as internações que, para se manter o mesmo dia da semana, foi de 7 dias. Foi solicitado ao participante que se apresentasse para internação aproximadamente às 18 horas na tarde anterior de cada período de tratamento. Os participantes tiveram assistência e cuidados especializados durante todos os períodos de tratamento, o que incluiu uma averiguação sumária de suas condições quando de seu confinamento e no momento da alta, de forma a possibilitar avaliar sua aderência aos quesitos constantes no protocolo.

Os exames laboratoriais e o ECG pós-estudo foram realizados 30 dias após a última coleta de sangue do ensaio em horário previamente combinado. Toda a regra aplicada se encontra no Anexo IV.

Após o recebimento destes resultados, os participantes foram convocados para comparecer à unidade ambulatorial para o exame clínico de alta, ocasião em que foram dispensados. No entanto, participantes que apresentaram eventos adversos, foram acompanhados clinicamente, independentemente da conclusão do estudo.

Os resultados do exame médico e testes laboratoriais foram registrados no Formulário de Relato de Caso (CRF) de cada participante. Toda a informação obtida durante o estudo referente ao estado de saúde dos participantes está disponível aos médicos, cuja obrigatoriedade de manutenção do sigilo é inerente a sua função. Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no pré e pós-estudo foram disponibilizados aos participantes que solicitaram.

Os participantes foram segurados através de um Seguro de Vida em Grupo a partir da data de início do Estudo até seis meses após, para casos de morte, invalidez permanente e acidentes, sejam eles relacionados ou não ao Ensaio Clínico. Além disso, ajuda de custo com transporte e alimentação foram fornecidos.

3.1.4 Critérios de inclusão, exclusão, retirada e substituição de participantes

3.1.4.1 Critérios de inclusão

Para que os participantes pudessem participar do Estudo, os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

- Os participantes de ambos os sexos devem ter idade dentro do intervalo proposto (de 18 a 60 anos). As mulheres não poderão estar grávidas e nem em regime de amamentação;
- Os participantes devem ter seu índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 28,75;
- Devem apresentar boas condições de saúde e sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e psicológico, ECG, e exames laboratoriais complementares;
- Capazes de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e eventos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1.4.2 Critérios de exclusão

Em resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios o participante seria excluído do estudo:

Problemas relacionados com a droga:

- O participante tem sabidamente uma hipersensibilidade a droga estudada (Zolpidem) ou a compostos quimicamente relacionados, história de reações adversas graves ou hipersensibilidade a qualquer droga;
- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrointestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo da droga;
- Uso de terapia de manutenção com qualquer droga, excetuando-se anticoncepcionais por via oral.

Doenças ou problemas de saúde:

- Apresenta história de doença hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, epilética, hematológica ou psiquiátrica; apresenta hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- Achados eletrocardiográficos não recomendados a critério do pesquisador para participação no estudo;
- Os resultados dos exames laboratoriais de triagem apresentam desvios considerados clinicamente relevantes pelo pesquisador.

Segundo as recomendações do Órgão Regulatório, cabe ao pesquisador clínico responsável pela condução dos estudos o julgamento médico de um resultado de exame laboratorial, sendo para tanto admitida uma discreta variação da faixa de referência estabelecida pelo laboratório, para fins de decisão quanto à inclusão do participante no estudo. Uma vez que, segundo as citadas recomendações, não é possível uma padronização da faixa aceitável, define-se para fins deste protocolo como discreta variação aquela que assim for julgada pelo investigador clínico, mediante especificação como "n.c.s." registrada no CRF, devendo constar também justificativa específica, nos casos em que o valor exceda um limite de cerca de 20% da faixa de referência. No caso específico do hematócrito e hemoglobina, considera-se, segundo as recomendações do Órgão Regulatório,

que devem ser atendidos os limites mínimos da faixa de referência fornecida pelo laboratório. O julgamento das discretas variações como clinicamente não significantes devem considerar também os efeitos colaterais do fármaco, na dose a ser empregada no estudo, como não adjuvantes no aumento do desvio desses parâmetros.

Hábitos e Dependências:

- Participante é fumante;
- O participante ingere mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;
- Hábitos alimentares incomuns;
- Apresenta história de abuso de álcool ou drogas ou consumo expressivo de álcool (> 35g/dia);

Condições encontradas nos dias/meses que antecedem o estudo:

- Fez uso de medicação regular dentro das 2 semanas que antecederam o início do tratamento ou fez uso de qualquer medicação dentro de uma semana, excetuando-se anticoncepcionais por via oral ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, possa ser assumida a completa eliminação;
- Foi internado por qualquer motivo até 8 semanas antes do início do primeiro período de tratamento deste estudo;
- Tratamento dentro dos 6 meses prévios ao estudo com qualquer droga conhecida de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- O participante participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos seis meses que antecedem o início deste estudo;
- O participante doou ou perdeu 450mL ou mais de sangue durante três meses que antecederam o estudo ou efetuou 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) dentro dos 12 meses que precederam o estudo;

Outras condições:

- O participante apresenta qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador;

- Teste positivo de gravidez, parto ou aborto nas 12 semanas anteriores a data prevista para a internação;

3.1.4.3 Critérios de retirada

Os participantes poderão ter sua participação no estudo encerrada antecipadamente em função dos "Critérios de Retirada" descritos abaixo:

Solicitação por parte do participante para se retirar do estudo a qualquer momento:

- Participante não deseja continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Participante não deseja continuar no estudo devido aos eventos adversos das drogas em estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados às drogas em estudo);
- Participante não deseja continuar por razões outras que não eventos adversos. Por exemplo: indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo e sinais ou sintomas pré-tratamento;

O pesquisador pode retirar o participante do estudo por uma das seguintes razões:

- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- Doença intercorrente requerendo tratamento medicamentoso;
- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;
- Qualquer outra condição que, a juízo do pesquisador, seja do interesse para manutenção da saúde do participante;

Retirada devido a vômito:

- Participantes que vomitem após a ingestão do medicamento até o dobro do tempo do $T_{máx.}$ do ingrediente ativo (conforme documentado em função da medicação teste) e/ou participantes com histórico de vômito dentro de 4 horas após a administração devem ser excluídos da análise estatística.

(Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, Oct, 2002).

Além disto, com o objetivo de garantir o bem-estar dos participantes, o estudo poderá ser interrompido em parte ou como um todo caso, a juízo do pesquisador principal ou do patrocinador, seja estabelecido que os riscos a que os participantes estão sendo submetidos sejam superiores aos antecipadamente previstos.

Em caso de desistência individual de um participante antes da ocorrência da internação, o mesmo poderá ser substituído por outro participante. Não é recomendada substituição de “dropouts” após o início do estudo.

Todos os detalhes e razões da retirada do participante do estudo serão anotados na parte do CRF destinada (Seção de Término do Estudo) e relatada aos monitores.

3.1.4.4 Critérios para substituição de participantes

Abaixo estão descritos os critérios de substituição dos participantes inicialmente selecionados para participação do Estudo e inclusão dos participantes em *stand-by* (reservas).

- Uma vez que o índice de abstenção na primeira internação é em torno de 10 a 20%, o supervisor de estudo poderá convocar para a 1ª internação um número maior de participantes do que o previsto.
- Os participantes excedentes serão orientados a comparecer ao Hospital na condição de “participantes reserva/stand-by”, sendo que serão efetivamente incluídos e participarão normalmente do estudo caso os participantes inicialmente convocados deixem de comparecer.
- Caso um “participante reserva” não seja incluído no estudo (em função do comparecimento de número suficiente do conjunto de participantes normalmente convocados) e seja dispensado da internação;
- O participante que tenha comparecido e seja dispensado poderá participar de outro grupo do mesmo estudo ou de outro protocolo de pesquisa a ser conduzido;
- Para efeitos de registro no SINEB, os participantes reservas deverão ser igualmente cadastrados no sistema como participantes ativos, com a data prevista para a internação. Caso ele não venha a ser incluído, mas

permaneça à disposição para outro grupo do mesmo estudo, deverá ser simplesmente alterada a data para o dia de internação do outro grupo em que venha a ser novamente convocado. Caso já esteja prevista sua participação em outro estudo, o participante deverá ter seu status alterado para “reserva”, informando também que ele não participou da primeira internação. Assim ele poderá ser normalmente cadastrado no outro protocolo que vier a participar.

3.1.5 Local e forma de confinamento dos participantes

Os participantes foram internados no Hospital Bom Samaritano de Itatiba localizado na Rod das Estâncias, Km 92 no Bairro da Ponte em Itatiba - SP, que disponibiliza de unidade para ensaios clínicos com leitos e posto de enfermagem. A enfermaria dispõe de carrinho de emergência com desfibrilador, monitor, oxímetro, respirador, material para pequena cirurgia e medicação de emergência para qualquer eventualidade. Além disso, dispõe de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no mesmo andar de internação, com disponibilidade para atendimento dos participantes do estudo. Sua estrutura laboratorial possui equipamentos para processamento e armazenamento de amostras biológicas.

Foi solicitado aos participantes que se apresentassem na sede da Unidade Clínica do Centro de Pesquisa situado na avenida João Erbolato, 266 no Jardim Chapadão em Campinas, até as 18:00 horas na noite anterior de cada período do estudo, onde, realizou-se uma reunião com os participantes com o intuito de esclarecer dúvidas sobre o estudo, sobre as internações, coletas externas, restrições, eventos adversos e também a apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para leitura e assinatura. Durante esta consulta os participantes foram estimulados à exporem suas dúvidas, além da verificação dos sinais vitais.

No momento da ida até a unidade de internação foi realizada uma vistoria dos pertences pessoais e separação dos não pertinentes, com devolução ao final de cada internação. Em seguida o grupo foi transportado, sob responsabilidade e cuidados da unidade clínica, para internação no Hospital às 20:00 horas na noite anterior de cada período de tratamento, devendo permanecer na unidade por 24 horas após a administração da medicação. Os participantes foram assistidos durante

todos os períodos de tratamento, por uma averiguação sumária de suas condições quando de seu confinamento e no momento da alta, de forma que possibilitou avaliar sua aderência aos quesitos do protocolo do Estudo.

3.1.6 Dieta, jejum, ingestão de alimentos e de líquidos

A alimentação oferecida aos participantes foi padronizada afim de eliminar qualquer interferência da mesma e cumprir com as particularidades e restrições condizentes com o Estudo. Na noite da internação, na própria unidade, foi oferecido aos participantes um jantar leve; duas horas após o jantar, garantindo que não haja interferência com o horário programado para o jejum, foi oferecida uma ceia leve. Os participantes permaneceram em jejum desde 8 horas antes até 2 horas após a ingestão da medicação, prevista para a manhã seguinte. Na manhã seguinte, após 2 horas da administração, foi servido um desjejum. Após a coleta de 24 horas foi servida uma refeição padronizada e assim, após passarem por uma avaliação médica os participantes foram dispensados. Os horários respeitados para as refeições seguem expressos na tabela 8. Todos os horários são calculados tendo por base o horário da administração, uma vez que o mesmo é variável para cada participante.

Tabela 8: Descrição e horários das refeições.

Hora	Refeição
Pelo menos 11 horas antes da administração da medicação	Jantar
Pelo menos 9 horas antes da administração da medicação	Ceia
A partir de 2 horas após a administração da medicação	Desjejum
A partir de 5 horas após a administração da medicação	Almoço
A partir de 8 horas após a administração da medicação	Lanche
A partir de 12 horas após a administração da medicação	Jantar
A partir de 14 horas após a administração da medicação	Ceia
A partir de 24 horas após a administração da medicação	Desjejum

Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo e foram devidamente registrados. A composição das refeições está relatada no Anexo V.

A ingestão de água *ad libitum* foi permitida até 2 horas antes da administração da droga. Água e líquidos (exceto os que contenham xantinas) foram permitidos *ad libitum* após 2 horas da dose. Foi especificamente programada a ingestão de líquido, após a desintegração completa do comprimido na boca do participante (200 mL de água mineral sem gás).

3.1.7 Outras restrições quanto à terapias e condutas

Durante as internações foram respeitados os períodos de jejum e as restrições de líquidos, além disso não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento, incluindo chicletes, gomas, doces, biscoitos, salgadinhos de qualquer tipo, ou até mesmo pastilhas para a garganta; nada além do que foi previamente programado. Foi recomendado, cerca de três dias antes da primeira coleta de sangue até o exame de acompanhamento, que todos os esforços físicos fossem reduzidos; a ingestão de álcool, seja em alimentos ou bebidas, não foi permitida a partir de dois dias anteriores à primeira administração da droga em estudo até a última coleta de amostra de sangue para análise farmacocinética em cada período; os participantes mantiveram-se em jejum oito horas antes da primeira coleta de sangue para os exames laboratoriais e pelo menos oito horas antes de cada administração; a ingestão de produtos que contenham xantina (chocolate, chá preto e verde, café, bebidas à base de cola, goma de mascar, bebidas energéticas, etc.) foram proibidos trinta e seis horas anteriores à primeira administração até a última coleta de amostra de sangue para realização da análise farmacocinética de cada período.

Não é permitida doação de sangue durante o estudo. Qualquer perda involuntária de sangue deveria ser comunicada à equipe médica, a qual tomaria as providências cabíveis.

Não é permitida a participação no estudo de participantes que estejam grávidas (mesmo que o fato ocorra após a realização do exame laboratorial na fase de recrutamento), que estejam amamentando, que tenham realizado parto ou sofrido aborto nas últimas 12 semanas, ou que estejam pretendendo engravidar durante o prazo de duração do estudo. Caso, mesmo tomadas as devidas precauções, a participante suspeitar de que engravidou durante a participação no estudo, deve

imediatamente comunicar o ocorrido à equipe e interromper sua participação. O fato deverá ficar devidamente documentado no Formulário de Relato de Caso (CRF).

É importante ressaltar a proibição quanto ao uso de drogas, fumígenos e outros medicamentos que não os em estudo. O enquadramento nos critérios de exclusão ou desligamento do estudo; caso, mesmo estando dentro dos critérios de inclusão resulta na descontinuação do participante.

3.1.8 Avaliação de segurança através da observação dos eventos adversos

Para realização de avaliação e acompanhamento de segurança, todos os participantes foram observados ao longo do Estudo com o fim de observação de possíveis eventos adversos. Evento adverso é definido como qualquer ocorrência médica não desejada em um participante da investigação clínica que já tenha recebido alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um evento adverso pode, portanto, ser um sinal, incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais, ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não às drogas sob investigação.

Todos os eventos adversos que ocorreram durante o estudo foram devidamente documentados pelo investigador clínico e seguem descritas no Anexo VI. Dentre as experiências adversas incluímos qualquer alteração prejudicial, patológica ou indesejada nas funções anatômicas, físicas ou metabólicas conforme indicada pelos sinais físicos, sintomas e/ou alterações laboratoriais que possam ocorrer em qualquer fase do estudo clínico associada ou não com o medicamento do estudo.

Foram registradas nas Fichas Clínicas, na página apropriada para o relato de evento adverso, todas as experiências que ocorreram após o início do estudo e também os eventos ocorridos durante o período de intervalo entre as medicações (*washout*), independente se foram consideradas ou não, relacionadas com os tratamentos.

Foram avaliadas todas as possíveis relações das experiências adversas encontradas com a medicação sob investigação. Esta causalidade foi categorizada como: não relacionada, desconhecida, possível ou relacionada.

3.1.9 Cronograma e coleta das amostras

No período de recrutamento, foram coletados 11 mL de sangue para a realização de avaliação laboratorial. A coleta das amostras foi realizada através de cateter heparinizado introduzido na veia superficial do antebraço. Após cada coleta, o cateter foi lavado com 1 mL de solução de heparina sódica (5000 IU/mL). Apenas na primeira internação, após pelo menos 8 horas de jejum, o ensaio teve início com uma coleta de sangue de 40 mL para controle individual e curvas padrão.

Em seguida, 27 amostras de 7 mL foram coletadas em cada período em tubos contendo 50 µL de heparina (5000 IU/mL), de acordo com a programação descrita no Anexo VII para uso na dosagem do zolpidem.

Após o segundo período de internação, foram coletados 7 mL de sangue para realização dos exames pós estudo. Um total de aproximadamente 436 mL de sangue foram coletados durante os 2 períodos do estudo, incluindo o volume coletado para os exames pré e pós estudo.

No CRF foi registrado o tempo real absoluto de cada coleta de amostra de sangue usando-se um relógio de 24 horas. Também foi registrado o tempo real absoluto da administração da medicação, para que dessa maneira, se possa computar o intervalo real de tempo existente entre ela e as respectivas coletas.

As amostras coletadas foram devidamente identificadas com o estudo, participante (código de identificação), período e horário de coleta, com intuito de evitar qualquer equívoco.

3.1.10 Processamento, armazenamento e transporte das amostras

As amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 2.000 rpm por 10 minutos a baixa temperatura (4°C), no máximo uma hora após sua coleta. Imediatamente após a centrifugação uma quantidade suficiente de plasma foi retirada e armazenada em frasco adequado igualmente identificado, à uma temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas localizado na própria unidade de internação.

Após o término do período de estudo os frascos já identificados individualmente foram embalados, subdivididos por participante e por período do

estudo. O transporte para a Unidade Analítica foi realizado seguindo um procedimento padrão previamente validado e aprovado de maneira a não comprometer as amostras.

3.1.11 Manutenção e manuseio dos dados e registros do Estudo

Todos os documentos relacionados ao Estudo estão arquivados e disponíveis por 10 anos, tempo definido nas diretrizes da RDC 56/14 (ANVISA) e ICH-GCP. Antes da remoção ou destruição dos documentos deste estudo, o Investigador deve informar ao Patrocinador, por escrito, sob suas intenções e somente após autorização fazê-la.

3.2 Etapa Analítica

Nessa Etapa realizamos a quantificação do fármaco, zolpidem, em plasma humano através da técnica de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas.

A Etapa foi realizada na Unidade Analítica da Galeno Research Unit, localizada na Rua Latino Coelho, 1301 em Campinas - SP - Brasil.

Os critérios para realização desta etapa, tanto para validação quanto para análise das amostras do Estudo, foram definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

3.2.1 Validação Analítica

A confirmação da confiabilidade e adequabilidade de um método bioanalítico desenvolvido para aplicação em um Estudo de Bioequivalência, é realizada através de sua validação, na qual são averiguados os seguintes parâmetros: seletividade, efeito residual (*carryover*), efeito matriz, curva de calibração/ linearidade, precisão e exatidão, considerando também a estabilidade dos compostos e soluções utilizadas.

Os métodos bioanalíticos empregados para a quantificação do zolpidem em amostras de plasma humano utilizando a técnica de LC-MS/MS foram validados de acordo com a RDC n.º 27, de 17 de maio de 2012, e para esta testamos os seguintes parâmetros descritos abaixo com seus respectivos limites de aceitação.

Seletividade: capacidade do método de diferenciar e quantificar o analito e PI na presença de outros componentes da amostra. São analisadas amostras branco de plasma humano obtidas de 6 (seis) fontes distintas sendo 4 (quatro) amostras normais, 1 (uma) lipêmica e 1 (uma) hemolisada. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos nas amostras processadas do LIQ. As respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção do analito devem ser inferiores a 20% da resposta do analito nas amostras do LIQ e as respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção do PI devem ser inferiores a 5% da resposta do PI.

Seletividade na presença de fármacos de uso concomitante e comedicações: capacidade de avaliar a interferência dos fármacos que podem ser usados durante a etapa clínica do estudo. Para confirmar a seletividade do método, são analisadas amostras branco de plasma humano, sendo amostras normais, lipêmica e hemolisada contaminadas com os fármacos de uso concomitante/comedicações.

Efeito residual (*carryover*): efeito gerado pelo aparecimento ou aumento do sinal do analito ou PI causado por contaminação proveniente de amostras analisadas anteriormente. São analisadas 3 (três) injeções da mesma amostra branco, sendo 1 (uma) antes e 2 (duas) logo após a injeção de pelo menos uma amostra processada do LSQ. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos de amostras processadas do LIQ. As respostas de picos interferentes no tempo de retenção do analito devem ser inferiores a 20% da resposta do analito nas amostras processadas do LIQ e as respostas de picos interferentes no tempo de retenção do PI devem ser inferiores a 5% da resposta do PI.

Efeito matriz: efeito na resposta do analito ou PI causado por componentes da matriz biológica. São analisadas amostras de 8 (oito) fontes distintas, sendo 4 (quatro) normais, 2 (duas) lipêmicas e 2 (duas) hemolisadas, adicionando-se posteriormente analito e PI nas mesmas concentrações de CQB e CQA. As amostras hemolisadas do ensaio devem apresentar grau de hemólise mais alto (grau 4) para que desta forma, os demais níveis inferiores de hemólise sejam compreendidos.

Efeito matriz na presença de fármacos de uso concomitante e comedicações: efeito na resposta do analito ou PI causado pelo uso de fármacos concomitantes/comedicações durante a etapa clínica. São analisadas amostras de 8 (oito) fontes distintas, sendo 4 (quatro) normais, 2 (duas) lipêmicas e 2 (duas)

hemolisadas, adicionando-se posteriormente soluções de analito e PI nas mesmas concentrações de CQB e CQA contaminados com os fármacos de uso concomitante e comedicações.

Curva de calibração/ Linearidade: relação entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do analito. São construídas e avaliadas, no mínimo, três curvas de calibração que incluam a análise da amostra branco, da amostra zero e de, no mínimo, 6 (seis) amostras de diferentes concentrações do padrão do analito adicionadas de PI. A linearidade da curva de calibração é avaliada dentro dos seguintes critérios quanto aos padrões de calibração: a) desvio menor ou igual a 20% em relação à concentração nominal para os padrões do LIQ; b) desvio menor ou igual a 15% em relação à concentração nominal para os outros padrões de calibração. Quanto a curva de calibração: a) no mínimo 75% (setenta e cinco por cento) dos padrões de calibração aprovados conforme os critérios anteriores; b) no mínimo 6 (seis) padrões de calibração de concentrações diferentes, incluindo o LIQ e o LSQ, aprovados conforme os critérios anteriores.

Precisão: proximidade dos resultados obtidos por repetidas aferições de múltiplas alíquotas de uma única fonte de matriz. Determinada em uma mesma corrida (precisão intracorrída) e em, no mínimo, 3 (três) corridas diferentes (precisão intercorridas). Em cada corrida devem ser realizadas no mínimo 5 (cinco) replicatas em, pelo menos, 5 (cinco) concentrações: LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD. A precisão deve ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%, exceto para o LIQ, para o qual se admite valores menores ou iguais a 20%.

Exatidão: concordância entre o resultado de um ensaio e um valor de referência. Determinada em uma mesma corrida (precisão intracorrída) e em, no mínimo, 3 (três) corridas diferentes (precisão intercorridas). Em cada corrida devem ser realizadas no mínimo 5 (cinco) replicatas em, pelo menos, 5 (cinco) concentrações: LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD. Deve abranger corridas em dias distintos e é expressa pelo Erro Padrão Relativo (EPR), não se admitindo valores fora da faixa de $\pm 15\%$ do valor nominal, exceto para o LIQ, para o qual não se admitem valores fora da faixa de $\pm 20\%$.

Estabilidade do Analito em Matriz Biológica e Solução: determina se a concentração de um analito mantém-se dentro de limites estabelecidos, numa dada matriz, sob condições específicas, que reproduzem as condições de

armazenamento, preparo e análise das amostras em estudo. Os estudos de estabilidade utilizam um conjunto de amostras de matriz biológica adicionadas de soluções do analito e PI, no mesmo anticoagulante utilizado nas amostras em estudo. São empregadas no mínimo três amostras de CQB e CQA, analisadas imediatamente após sua preparação e após serem submetidas às condições de ensaio aplicáveis:

- Estabilidade após ciclos de congelamento e degelo: as amostras devem ser congeladas à temperatura indicada para o armazenamento e mantidas por no mínimo 12 (doze) horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras devem ser novamente congeladas à temperatura indicada para o armazenamento por, no mínimo, 12 (doze) horas, e assim sucessivamente, quantificando-se o analito nas amostras após o último ciclo. O número de ciclos de congelamento e descongelamento deve ser igual ou maior ao número de ciclos a que serão submetidas as amostras em estudo.

- Estabilidade de curta duração: As amostras do estudo de estabilidade de curta duração devem ser processadas e analisadas após permanecerem a temperatura ambiente, ou na temperatura de processamento estabelecida para o método bioanalítico, por tempo superior ao que as amostras em estudo serão mantidas nas mesmas condições durante o estudo.

- Estabilidade de longa duração: As amostras devem ser processadas e analisadas após serem armazenadas por período que exceda o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra em estudo e a análise da última. A temperatura utilizada no estudo de estabilidade deve reproduzir a temperatura a que forem armazenadas as amostras em estudo.

- Estabilidade pós-processamento: As amostras devem ser processadas e mantidas sob as mesmas condições de análise das amostras em estudo. O período deve ser superior ao intervalo de tempo compreendido entre o término de preparo das amostras e o final da corrida analítica mais longa. Caso seja realizado algum armazenamento além do auto injetor, deve ser comprovada a estabilidade nessas condições.

- Estabilidade em solução: Deve ser demonstrada a estabilidade do analito e do PI em, no mínimo, 3 amostras da solução primária de maior concentração e da solução de trabalho de menor concentração por tempo superior ao período de uso

ou armazenamento das mesmas. As soluções devem ser analisadas após serem mantidas sob as mesmas condições a que serão submetidas durante seu uso e armazenamento. A média das respostas instrumentais provenientes das soluções em estudo deve ser comparada com a média daquelas obtidas utilizando-se soluções recém-preparadas do analito e do PI. Caso seja empregado um isótopo estável como PI, não é necessária a realização do estudo de estabilidade em solução do mesmo, desde que comprovada a ausência de reações de troca de isótopos nas condições do estudo de estabilidade. As soluções são consideradas estáveis quando não se observar desvio superior a 10% de suas respostas em comparação com as respostas das soluções recém-reparadas e todas as respostas instrumentais obtidas devem ser incluídas no cálculo da média.

São empregadas apenas amostras cujo resultado da análise imediatamente após sua preparação estiver dentro de $\pm 15\%$ do valor nominal.

A concentração das amostras deve ser determinada por meio de uma curva de calibração recém-preparada. A estabilidade é demonstrada quando não se observar desvio superior a 15% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal. Todas as concentrações obtidas devem ser incluídas no cálculo da média.

3.2.2 Preparo das corridas analíticas e construção da lista de amostras

Cada lista contém os seguintes itens abaixo, organizados como indicado: 1) Amostras para teste de adequação do sistema – composto por 5 replicatas; 2) Uma curva de calibração constituída com uma duplicata de amostra branco, amostra zero e amostras não-zero; 3) Amostra de Controle de Qualidade em nível baixo; 4) Quantificação das amostras desconhecidas em simplicata; 5) Amostras de Controle de Qualidade em quatro níveis (baixo, médio 1, médio 2 e alto) intercalado a cada 10 amostras desconhecidas; 6) Controles de adequação do sistema composto por 5 replicatas (vide nota III).

Notas:

I. Os Controles de Qualidade terminam com um conjunto completo, por exemplo, o último controle será um "CQA". Se o último controle intercalado fosse um "CQB", um "CQM" e um "CQA" seriam incluídos na extremidade da lista e assim por diante;

II. Uma lista analítica termina com pelo menos dois controles de qualidade de cada concentração;

III. Para monitorar a adequação do sistema, todas as corridas são precedidas pelos controles da fase móvel (5 replicatas) que são reinjetadas no fim de cada corrida;

IV. Todas as amostras de um dado participante são quantificadas na mesma corrida analítica;

V. Devido às limitações da estabilidade, uma lista não deve possuir mais que 400 amostras.

A corrida analítica consistiu na curva de calibração, controle de qualidade e quantificação do analito nas amostras coletadas. O coeficiente de variação máximo permitido para os CQs foi de 15%, podendo haver até dez rejeições por corrida analítica, desde que não fosse da mesma concentração. Para o LIQ, o coeficiente de variação máximo permitido foi de 20%. Para a curva de calibração, pelo menos doze concentrações deveriam apresentar coeficiente de variação de, no máximo, 15% (desde que não fosse a menor concentração).

3.2.3 Condução e avaliação das corridas analíticas

A fim de cumprir com as diretrizes relacionadas à garantia de qualidade, um conjunto de procedimentos foram executados para validar cada corrida analítica. Eles são apresentados a seguir.

3.2.3.1 Interferência

As amostras branco e padrão zero foram analisadas em duplicata para avaliar se houve contaminação.

3.2.3.2 Padrão Interno

Os valores do padrão interno foram avaliados de acordo com sua reprodutibilidade. Mudanças bruscas numa parte da lista podem levar a uma reprovação parcial ou completa da corrida analítica.

3.2.3.3 Curva de calibração

Para a quantificação de amostras desconhecidas e das amostras de controle de qualidade, as curvas de calibração foram preparadas diariamente e calculadas com base na relação entre a concentração teórica e a resposta obtida.

Para cada corrida analítica foram preparadas, em duplicata, 8 concentrações diferentes de padrão de calibração para montar a curva de calibração.

Cada padrão de calibração na curva foi verificado quanto à ocorrência de: 1) um desvio maior que 15% da concentração nominal (20% para o LIQ), caso em que o ponto foi considerado reprovado; 2) no mínimo 75% (setenta e cinco por cento) dos padrões de calibração aprovados conforme os critérios anteriores; e 3) no mínimo 6 (seis) padrões de calibração de concentrações diferentes. Caso os padrões de calibração relativos ao LIQ ou LSQ forem reprovados, o LIQ ou LSQ para esta corrida analítica podem ser considerados os próximos padrões de calibração aprovados.

Se a regressão usada para calcular a função da calibração (considerando os pontos restantes) apresentar um coeficiente de correlação linear $\geq (r) 0.98$ está aprovada; contrariamente a curva será reprovada.

O ponto mais baixo na curva de calibração foi aceito como sendo o limite de quantificação (LIQ) segundo as seguintes condições: 1) nenhum interferente presente na amostra branco apresentou-se sinal e/ou ruído da linha de base 5 (cinco) vezes maior que o tempo de retenção do analito; 2) o pico de resposta do analito foi identificável e reproduzível com precisão de 20% e exatidão de 80 – 120%, através da análise dos pontos duplicados da concentração nominal padrão.

Se uma amostra tem uma concentração estimada que está abaixo do limite de quantificação (LIQ), este valor não é extrapolado e, conseqüentemente, é reportado como zero ou BLIQ (abaixo do valor do LIQ), mesmo se o analito é detectável.

A concentração estimada para amostras desconhecidas que extrapolarem o ponto mais alto da curva não serão executadas. Essas amostras serão diluídas e reanalisadas.

3.2.3.4 Controles de Qualidade (CQs)

Para monitorar e validar a corrida analítica 4 concentrações diferentes de controle de qualidade (CQs) foram utilizadas:

- CQB: controle de qualidade de baixa concentração;
- CQM 1: controle de qualidade de média concentração;
- CQM 2: controle de qualidade de média concentração;
- CQA: controle de qualidade de alta concentração.

As amostras de CQs foram preparadas diariamente para todas as corridas analíticas.

Para aprovação da corrida analítica, no mínimo 67% (sessenta e sete por cento) do total de CQs e no mínimo 50% (cinquenta por cento) dos CQs de cada concentração devem apresentar desvio menor ou igual a 15% (quinze por cento) em relação aos seus respectivos valores nominais.

3.2.4 Reanálises

Reanálises são reprocessamentos (extração) de qualquer amostra que, analisada em uma corrida analítica aprovada, foi individualmente reprovada em função de problema do ponto de vista analítico. As reanálises ocorrem, preferencialmente, em duplicata.

A repetição da análise de uma lista inteira ou parcial (devido reprovação parcial ou completa da corrida analítica, por qualquer razão de natureza analítica) não está incluída nesta categoria e deve ser documentada em outras corridas analíticas.

Os motivos e consequentes critérios para fins de decisão de reanálise e avaliação dos resultados ocorreram conforme preconizado no Protocolo do Estudo. Onde:

- Reprocessamento sob diluição de amostra acima do limite superior da curva de calibração: relatada a média dos dois resultados obtidos ou o único resultado disponível, em caso de erro de processamento ou falha de equipamento restrita a uma das réplicas, salvo a identificação de outra razão que implique nova repetição da análise.

- Reanálise por erro de processamento ou falha do equipamento durante a análise de uma amostra: relatada a média dos dois resultados obtidos ou o único resultado disponível, em caso de erro de processamento ou falha de equipamento restrita a uma das réplicas, salvo a identificação de outra razão que implique nova repetição da análise.

Caso seja diagnosticado erro de processamento ou falha de equipamento restrita a uma das réplicas oriundas da reanálise, será considerado para fins de avaliação o valor original e o valor da réplica válida, utilizando-se o seguinte critério:

- Se o valor obtido durante a reanálise estiver dentro de $\pm 15\%$ do valor original, então o valor original será confirmado e relatado.
- Se a diferença em relação ao valor original estiver entre 15% e 40%, a média entre os dois valores será relatada.
- Se a diferença em relação ao valor original for maior do que 40% adotar-se-á o seguinte procedimento:

a) no caso da possibilidade de se realizar uma nova reanálise em duplicata, o valor obtido durante a primeira reanálise não mais será considerado, e serão utilizados para a nova avaliação o valor original e os resultados obtidos durante a segunda reanálise, aplicando-se os mesmos critérios acima descritos para o cálculo do resultado a ser relatado;

b) no caso de haver volume de plasma suficiente somente para análise em simplicata, nova reanálise será realizada, considerando-se para efeito de cálculo do valor a ser relatado os critérios definidos acima para reanálise em duplicata, envolvendo os 3 resultados obtidos (valor original, valor da 1ª reanálise e valor da 2ª reanálise);

c) caso não houver plasma suficiente para repetir a re-análise, o fato deverá ser relatado como desvio de protocolo e, em geral, o resultado será declarado como "não relatável", salvo outra consideração devidamente justificada, relatada pelo diretor de estudo.

Caso seja diagnosticado erro de processamento ou falha do equipamento durante a análise das duas réplicas, será considerado análise nula, e os mesmos critérios acima serão considerados para a avaliação da possibilidade de uma nova reanálise.

3.2.5 Recebimento e armazenamento das amostras

Assim que as amostras desconhecidas foram recebidas na unidade analítica, uma checagem completa foi realizada comparando as etiquetas dos tubos de amostra com as informações disponíveis nos documentos de envio.

As condições de chegada dessas amostras também foram verificadas e as amostras foram acondicionadas em um freezer apropriado a -20°C até o descongelamento para o processamento.

Depois da conclusão do estudo analítico, todo o conteúdo restante das amostras foi armazenado em um freezer a -20°C , até que seja autorizado o seu descarte.

3.2.6 Cálculo de concentração das amostras

O cálculo foi baseado em uma função da calibração construída para cada analito no sistema de dados do Masslynx 4.0 usando os padrões da calibração.

Essas funções foram calculadas através de uma regressão de quadrados mínimos usando a área do analito.

As amostras em branco, o padrão zero e os *outliers* (padrões rejeitados) não foram utilizados para construir a função de calibração. As áreas dos analitos das amostras desconhecidas foram, então, interpoladas com base na função da calibração, para fornecer as concentrações para os compostos de interesse.

Os valores finais das concentrações das amostras desconhecidas foram reportados conforme cromatogramas do estudo.

3.2.7 Análise do Hemitartarato de Zolpidem

3.2.7.1 Descrição dos reagentes, instrumentos, equipamentos e padrões

Na tabela 9 estão listados os reagentes utilizados na análise do Zolpidem.

Tabela 9: Reagentes utilizados na análise do Zolpidem.

Reagente	Descrição
Acetonitrila	Grau HPLC
Metanol	Grau HPLC
Água Milli_Q	Grau HPLC
Ácido Fórmico	Grau para análise
Acetato de Amônio	Grau para análise

A seguir, na tabela 10, estão discriminados os instrumentos empregados na análise do Zolpidem.

Tabela 10: Instrumentos utilizados na análise do Zolpidem.

Materiais	Fabricante / País
Pipetas ajustáveis (P200, P1000 e P10000)	Gilson, França
Ponteiras Plásticas para Pipetas Ajustáveis Ponteira Amarela (capacidade 5 - 200 µL) Ponteira Azul (capacidade 200 - 1000 µL)	Gilson, França
Tubos de ensaio de vidro 120 x 12 mm	Laborglass, Brasil
Eppendorf repeater pipette	Eppendorf, USA
Tubos Plásticos com capacidade de 15 e 50 mL	Costar, Brasil
Tubos teste de vidro descartáveis 75 x 12 mm	Costar, Brasil
Placa de PCR	Axygen, USA
Vortex mixer	Fischer, USA
Balança analítica	AND, Japão

Os equipamentos utilizados na análise do zolpidem estão relacionados na tabela 11.

Tabela 11: Equipamentos utilizados na análise do zolpidem.

Equipamento	Fabricante / País	Modelo
Cromatógrafo Líquido	Agilent, Alemanha	G1311A (DE40928642)
Forno de coluna	Agilent, USA	G1316A (DE03018295)
Auto -Injetor CTC	Analytics, Suíça	CTC HST PAL / 110695
Espectrômetro de Massa	Micromass/Waters/UK	Quattro Micro SN: QAA33A
Fonte	Micromass/Waters/UK	33058
Sistema de Dados	Micromass/Waters/UK	Masslynx 4.0

Para conduzir a validação e posterior aplicação no Estudo, foi verificada a qualidade dos padrões de referência utilizados, assim como a sua autenticidade. A tabela 12 a seguir descreve a origem, fabricante, número de lote, e a data de validade dos padrões de referência, tanto do analito como do padrão interno, utilizados durante a condução do experimento.

Tabela 12: Padrões de referência utilizados na análise do zolpidem.

Padrão	Utilização	Fabricante	Lote	Data de Validade
Zolpidem	Analito	Farmacopeia Europeia	3	Corrente
Diazepam	Padrão interno	Farmacopeia Brasileira	1044	Corrente

3.2.7.2 Parâmetros Validados, Condições Gerais e Parâmetros de detecção

Para a análise do zolpidem os parâmetros validados e aplicados na Etapa Analítica estão descritos na tabela 13.

Tabela 13: Parâmetros validados e aplicados para quantificação do zolpidem.

Técnica analítica	LC-MS/MS
Tipo de extração	Precipitação
Matriz biológica	Plasma humano
Tipo de ionização	Electrospray positivo
Método de detecção	Monitoramento de Reação Múltipla (MRM)
Limite inferior de quantificação (LIQ)	1 ng/mL

Faixa de linearidade	1 - 250 ng/mL
Tipo de equação	$y = a + bx$ (1/x ² weighted)
Controle qualidade baixa concentração (CQB)	3 ng/mL
Controle qualidade média concentração (CQM1)	50 ng/mL
Controle qualidade média concentração (CQM2)	120 ng/mL
Controle qualidade alta concentração (CQA)	200 ng/mL
Controle qualidade diluição (CQD)	400 ng/mL
Estabilidade pós-processamento	53 horas e 30 minutos
Estabilidade após ciclos de cong. e descong.	3 ciclos
Estabilidade de curta duração	6 horas
Estabilidade <i>Master Solution</i> à 4°C	4 dias
Estabilidade <i>Master Solution</i> à temp. ambiente	6 horas
Estabilidade <i>Working Solution</i> à 4°C	4 dias
Estabilidade <i>Working Solution</i> à temp. ambiente	6 horas

Abaixo, na tabela 14, estão descritas as condições cromatográficas gerais empregadas na análise do zolpidem.

Tabela 14: Condições cromatográficas gerais para análise do zolpidem.

Fase Móvel	Acetonitrila / H ₂ O (70/30; v/v) + 10mM de Acetato de Amônio + 0,1% de Ácido Fórmico
Coluna Analítica	Genesis C8 120A, 100 x 2.1 mm, 4 um, FK10962E (GRU C8-13)
Temperatura do Auto-Injetor	8°
Fluxo	350 uL/min
Pressão Contrária	63 bar
Temperatura da Coluna	65°C
Volume de Injeção	10 uL
Tempo de corrida	3 min

Na tabela 15 estão listados os parâmetros individuais de detecção utilizados na análise do zolpidem.

Tabela 15: Parâmetros individuais de detecção do zolpidem (analito) e diazepam (padrão interno)

Composto	Zolpidem	Diazepam
Transição	308.50 > 235.40	285.40 > 154.30
Tempo de Retenção Típico (min)	1.10 ± 0.3	1.70 ± 0.3
Time (sec)	0.40	0.40
Cone (V)	25	25
Energia de Colisão (CE)	20	20

3.2.7.3 Preparação dos padrões de calibração, controles de qualidade, padrão de diluição, soluções de trabalho e outras soluções

As Soluções Master para as corridas analíticas foram preparadas, pesando-se exatamente uma quantidade suficiente de zolpidem ou do padrão interno (com uma exatidão de ± 0.1 mg) em um balão volumétrico (10 mL), pipetando-se uma quantidade suficiente de metanol/água (50/50; v/v) e homogeneizando antes de sua utilização. Os procedimentos gerais foram aplicados para cada tipo de Solução Master. Na tabela 16 estão descritas as soluções preparadas. Os processos de pesagem e de diluição foram adequadamente registrados.

Tabela 16: Soluções preparadas com zolpidem e diazepam.

Propósito	Preparo das Curvas de Calibração, CQs e LIQ	Preparo das Soluções de Trabalho do IS
Data de preparo	23/02/2018	23/02/2018
Massa pesada (mg)	3.1	3.6
Fator de pureza	1	1.000
Fator de correção para o composto livre	1.0000	1
Volume adicionado (mL)	10.00	10.00
Concentração Alvo (mg/mL)	0.310	0.360
Diluyente	Metanol/Água (50/50; v/v)	Metanol/Água (50/50; v/v)

As soluções de trabalho foram preparadas como base para a preparação dos padrões de calibração e dos controles de qualidade. A concentração final, o volume

final e diluição são apresentados na tabela 17 e documentados nos registros do estudo. Tubos de plástico, tipo Falcon foram etiquetados e codificados. Essas soluções de trabalho foram armazenadas a $\pm 4^{\circ}\text{C}$. Na mesma tabela estão evidenciadas as soluções de trabalho que foram preparadas como base para a preparação do padrão interno. O modo de preparo, a identificação dos tubos e o armazenamento da solução foram realizados da mesma maneira como descrito para o padrão de calibração.

Tabela 17: Soluções de trabalho do analito zolpidem e do padrão interno diazepam.

Soluções	Conc. Final (ng/mL)	Volume adicionado (mL)	Concentração (ng/mL)	Volume de diluente (mL)	Volume final (mL)	Fator de diluição
Sol. Master1	100000	2.581	310000	5.419	8	3.10
Sol. Master2	10000	1.000	100000	9.000	10	10.00
LSQ	2500	2.500	10000	7.500	10	4.00
CC6	1500	6.000	2500	4.000	10	1.67
CC5	750	5.000	1500	5.000	10	2.00
CC4	400	5.333	750	4.667	10	1.88
CC3	100	2.500	400	7.500	10	4.00
CC2	50	5.000	100	5.000	10	2.00
CC1	20	2.000	100	8.000	10	5.00
LIQ	10	1.000	100	9.000	10	10.00
CQD	4000	0.480	100000	11.52	12	25
CQA	2000	6.000	4000	6.00	12	2
CQM1	1200	7.200	2000	4.80	12	2
CQM2	500	5.000	1200	7.00	12	2
CQB	30	0.720	500	11.28	12	17
Sol. Master IS	10000	2.778	360000	7.222	10	4
Sol. IS 1	10000	1.000	100000	9.000	10	10
Sol. IS 1	1000	1.000	10000	9.000	10	10

Todas as outras soluções foram preparadas e utilizadas a fresco de acordo com um protocolo analítico e etiquetadas adequadamente. O armazenamento temporário (quando aplicável) foi realizado entre $+4^{\circ}\text{C}$ e $+8^{\circ}\text{C}$. As soluções utilizadas estão descritas na tabela 18.

Tabela 18: Outras soluções empregadas na análise do zolpidem.

Tipo de solução	Conteúdo
Fase Móvel	Acetonitrila/Água (70/30; v/v) + 10mM de Acetato de Amônio + 0,1% de Ácido Fórmico
Solução de precipitação	Metanol/Acetonitrila (50/50; v/v)
Solução de lavagem	Metanol/ Água (50/50; v/v)

3.2.7.4 Extração das amostras

Os procedimentos descritos foram aplicados não somente para amostras desconhecidas, mas também para a extração de curva padrão e dos controles de qualidade. Segue abaixo os passos realizados para a extração das amostras:

1. Colocar um número apropriado de tubos teste de vidro descartáveis de 12 x 75 milímetros em uma grade. Os tubos devem ser numerados de acordo com a folha proforma do ensaio gerada, como definido acima;
2. Adicionar (100 uL) de plasma humano em cada tubo;
3. Em cada um dos tubos adicionar, utilizando pipeta automática calibrada, 50 uL de padrão interno (Diazepam 1000 ng/mL);
4. Homogeneizar (vortex) por 10 segundos;
5. Adicionar 400 ul de solução de precipitação (Metanol/Acetonitrila 50/50; v/v);
6. Homogeneizar (vortex) por 40 segundos;
7. Centrifugar as amostras por 5 min a 4000 rpm;
8. Transferir a fase orgânica superior para a placa de PCR utilizando pipetas automáticas com ponteiros de plástico descartáveis;
9. Tampar as placas de PCR e colocá-las nos racks do auto-injetor.

3.3 Etapa Estatística

A análise estatística segue a Resolução RE 1170/06: “Guia para provas de Biodisponibilidade relativa/ Bioequivalência. Esta etapa compõe-se basicamente pelos cálculos estatísticos dos valores obtidos da quantificação do analito no plasma

dos participantes. Onde se considera o critério da bioequivalência média sob o delineamento experimental crossover 2x2.

As análises estatísticas foram conduzidas após transformação logarítmica baseada em modelo aditivo para todos os valores de ASC e C_{max} . Os parâmetros T_{max} , $T_{1/2}$, K_e não serão considerados estatisticamente. Foi empregada análise de variância apropriada para o modelo de 2 períodos cruzados, sob os dados de ASC e C_{max} transformados logaritmicamente, a qual considerou em seu modelo os efeitos de sequência, participante dentro da sequência, tratamento e período.

A verificação de existência de efeito residual foi realizada com base nos testes de sequência ANOVA, utilizando-se como parâmetro o valor de P – também conhecido como nível descritivo do teste, é a probabilidade de que a estatística do teste tenha valor extremo em relação ao valor observado quando a hipótese H_0 é verdadeira – obtido com base no efeito de sequência (*Sequence Hypothesis of model effects*). O efeito de sequência foi avaliado com significância de $p \leq 0.10$, todos os demais efeitos foram avaliados com significância de $p \leq 0.05$.

Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R (formulação "teste" / formulação "referência") para valores ASC e C_{max} . A biodisponibilidade relativa da formulação Teste versus Referência foi avaliada pelas razões das médias geométricas (pontos estimados). O intervalo de confiança de 90% serviu como estimativa de intervalo e foi determinado por análises paramétricas (dois testes t unicaudais – $p=0.05$).

As formulações em estudo serão consideradas com biodisponibilidades equivalentes quando o intervalo de confiança (IC) de 90% da média geométrica da ASC (no que diz respeito à extensão da absorção) e C_{max} (no que diz respeito à velocidade de absorção) estiverem dentro do intervalo de 80-125% da média geométrica da formulação referência (regras do FDA para estudos de bioequivalência e da RDC 56 de 08 de outubro de 2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Resoluções complementares).

No que se refere aos diferentes parâmetros de ASC, para efeito de decisão de bioequivalência, no relatório final, a análise considerou como variável alvo a $ASC_{0-t\acute{u}l\acute{t}imo}$, desde que a parte avaliada seja superior a 80% da ASC_{0-inf} em pelo menos 90% dos participantes.

A entrada de dados e seu processamento inicial foram realizados através de arquivos MS Excel, com base nos dados derivados dos equipamentos de análise.

Os dados brutos bem como os resultados das avaliações farmacocinéticas e estatísticas estão disponíveis em papel e em meio eletrônico.

A análise foi realizada com o emprego dos seguintes softwares: WinNonLin Professional Edition, Versão 7.0; Microsoft Excel Versão 2010 e Graph Pad Prism Versão 3.02.

4. Resultados

4.1 Etapa Clínica

Os participantes do estudo foram selecionados entre os aprovados na fase de recrutamento. O número planejado foi de 32 participantes, a análise estatística, no entanto, foi realizada com 30 participantes devido 2 desistências por motivos pessoais (Anexo VIII). O número de participantes foi planejado levando-se em conta informações sobre a variabilidade da droga, disponível na literatura e experiência prévia com o fármaco. Além da possibilidade de ocorrência de “*dropouts*” (em média 10%).

Os dados quanto ao sexo, idade, peso, altura e índice de massa corpórea dos indivíduos selecionados para o estudo, bem como a estatística descritiva dos dados em questão, são apresentados no Anexo IX, sendo que a idade dos participantes variou entre 18 e 52 anos (média = 30.8 anos). O peso e a altura ficaram compreendidos entre 52 e 103 kg (média = 72.34 kg) e 1.48 e 1.99 m (média=1.67m) respectivamente.

Foram observados sinais vitais (Pressão arterial) fora da faixa estabelecida previamente, porém foram consideradas não clinicamente significativa (n.c.s.) e como pequeno desvio, não tendo impacto nos resultados clínicos e farmacocinéticos do estudo (Anexo XI).

Os resultados laboratoriais pré internação para as participantes 27 e 31 apresentaram valores fora da faixa, Hb: 11,5 g/dL; Ht: 35,8% e Hb: 11,7 g/dL; Ht: 36,6% respectivamente. De acordo com a RDC 34/2014, os valores dos níveis de hemoglobina (Hb) ou hematócrito (Ht) mínimos aceitáveis para mulheres é de Hb: 12,5 g/dL ou Ht: 38%, e para homens é de Hb: 13,0 g/dL ou Ht: 39%. Portanto, foi recomendada uma dieta rica em ferro antes da repetição dos exames, os quais apresentaram valores de repetição para a participante 27 (Hb: 12,3g/dL; Ht: 38%) e para a participante 31 (Hb: 13,1 g/dL e Ht: 40%), e as mesmas foram então selecionadas para participação no estudo.

Quanto aos resultados dos exames laboratoriais pós estudo, as alterações apresentadas não foram consideradas clinicamente significativas, Anexo XII.

Os eventos adversos apresentados foram Enxaqueca seguida de vômito (Participante 17), Cólica menstrual (Participante 20), Cefaleia (Participante 25) e Cafaleia (Participante 30), todos os eventos apresentados ocorreram no grupo feminino e não tiveram relação com as medicações do estudo, Anexo VI.

4.2 Etapa Analítica

Os ensaios de validação exigidos pela RDC 27 de 2012 foram realizados. O método analítico foi validado inteiramente conforme os seguintes ensaios e critérios de aceitação abaixo:

Seletividade: A seletividade foi aprovada pela injeção do pool de plasma humano branco nos diferentes tipos (normal, hemolisado e lipêmico) e nenhuma interferência foi observada nos cromatogramas. Não houve picos de interferentes no tempo de retenção do analito (Zolpidem), do padrão interno (Diazepam) tampouco para o contaminante.

Linearidade: A equação de regressão mais simples que descreve a curva de calibração de Zolpidem foi $y = a + bx$ ($1/x^2$ ponderado). Três curvas de calibração, preparadas independentemente, de diferentes Master Solutions foram avaliadas na validação do estudo.

Exatidão e precisão das amostras de LIQ: O limite inferior de quantificação (LIQ) aceito para o método foi de 1ng/mL, como ilustrado na tabela 19.

Todos os parâmetros descritos estão de acordo com as normas do FDA e ANVISA (precisão menor que 20% e exatidão entre 80-120%), conclui-se que o LIQ está inteiramente validado.

Tabela 19: Parâmetros de validação do LIQ

	Intra-corrida (Val01)		Inter-corrida (Val01, Val02 e Val 03)	
	Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão
LIQ	15.2	103.0	13.3	98.3

Exatidão e precisão das amostras CQ: A tabela 20 ilustra os valores de exatidão e precisão para inter- e intra-corrida. Todos os parâmetros descritos estão de acordo com as normas do FDA e ANVISA (precisão menor que 15% e exatidão entre 85-115%), portanto os CQs nas concentrações baixa, média e alta estão validados.

Tabela 20: Parâmetros de validação dos CQ's

	Intra-corrida		Inter-corrida	
	(Val01)		(Val01, Val02 e Val 03)	
	Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão
CQB	4.5	101.0	5.3	98.0
CQM I	1.0	105.4	3.1	102.7
CQM II	2.8	92.9	4.0	95.8
CQA	2.8	94.1	3.4	92.5

Processo de reinjeção: O processo de reinjeção foi validado através da injeção de um LIQ selecionado e amostras de CQs. A relação entre as amostras originais e reinjetadas foi avaliada. Os resultados apresentados mostraram uma variação menor que 20% (para as amostras de LIQ) e de 15% (para o CQs). Consequentemente, as amostras podem ser reinjetadas dentro do permitido como validado através do teste de estabilidade pós-processo.

Estabilidade: Os procedimentos de estabilidade avaliaram a estabilidade do analito e do padrão interno na matriz biológica (plasma humano) frente a um sincronismo e condições de temperatura distintas. A estabilidade do analito em soluções padrão, também foi avaliada.

Os itens a seguir resumem os resultados obtidos para cada teste de estabilidade executado durante o processo de validação para o analito e seu padrão interno:

- Estabilidade de Pós-processamento

Os testes executados indicam que o analito das amostras processadas podem permanecer à temperatura do auto-injetor por pelo menos 53 horas e 30 minutos, desde que durante este período, as amostras não apresentem nenhuma degradação significativa.

- Estabilidade de Ciclos de Congelamento e Descongelo

Os testes executados indicam que o analito no plasma humano é estável pelo menos por três ciclos de congelamento e descongelamento quando armazenado a -20°C e descongelado à temperatura ambiente.

- Estabilidade de Curta Duração

Os testes executados indicam que o analito no plasma humano quando descongelado à temperatura ambiente e processado após 6 horas não apresentou degradação significativa.

- Estabilidade de Master Solution

Os testes executados e a inspeção visual indicam que as soluções padrão do analito e padrão interno quando armazenados na temperatura ambiente não apresentaram a degradação significativa até 6 horas quando armazenados à 4°C não apresentaram degradação significativa até 4 dias para o analito e IS.

- Estabilidade de Working Solutions

Os testes executados indicam que o analito da Working Solution do analito e padrão interno quando mantidos à temperatura ambiente por 6 horas e refrigerados à 4°C durante 4 dias não apresentaram degradação significativa.

Os testes de estabilidade, Pós-processamento, Ciclos de Congelamento e Descongelo, Curta Duração, Master Solution e Working Solutions não apresentaram degradação significativa nas temperaturas e períodos especificados neste documento.

Quanto as curvas de calibração, os resultados obtidos estão descritos na tabela 21:

Tabela 21: Data e hora das listas aprovadas

Corrida Analítica	Amostras desconhecidas quantificadas nas listas	Data Início	Hora Início	Data do Término	Hora do Término	Nº de amostras	Resultados
GDN02517 LAD01	Vols. 01, 02, 03 e 04	24-fev-18	13:39	25-fev-18	8:21	278	Aprovado
GDN02517 LAD02rj	Vols. 05, 06, 07 e 08	25-fev-18	8:25	26-fev-18	17:42	278	Aprovado
GDN02517	Vols. 09, 10,	26-fev-18	17:46	27-fev-18	12:27	278	Aprovado

LAD03	11 e 12						
GDN02517 LAD04	Vols. 13, 14, 15 e 16	27-fev-18	15:59	28-fev-18	10:40	278	Aprovado
GDN02517 LAD05	Vols. 17, 18, 19 e 20	28-fev-18	14:18	1-mar-18	9:00	278	Aprovado
GDN02517 LAD06rj	Vols. 21, 22, 23 e 25	1-mar-18	9:04	2-mar-18	13:08	278	Aprovado
GDN02517 LAD07	Vols. 26, 27, 28 e 29	2-mar-18	15:46	3-mar-18	10:27	278	Aprovado
GDN02517 LAD08	Vols. 30 e 31	3-mar-18	13:28	3-mar-18	23:48	154	Aprovado

4.3 Etapa Estatística

A concentração plasmática individual contra o tempo para zolpidem com os correspondentes parâmetros farmacocinéticos são apresentados no Anexo X.

A curva aritmética média para zolpidem com a correspondente estatística descritiva estão apresentadas abaixo na figura 9 e nas tabelas 22, 23 e 24.

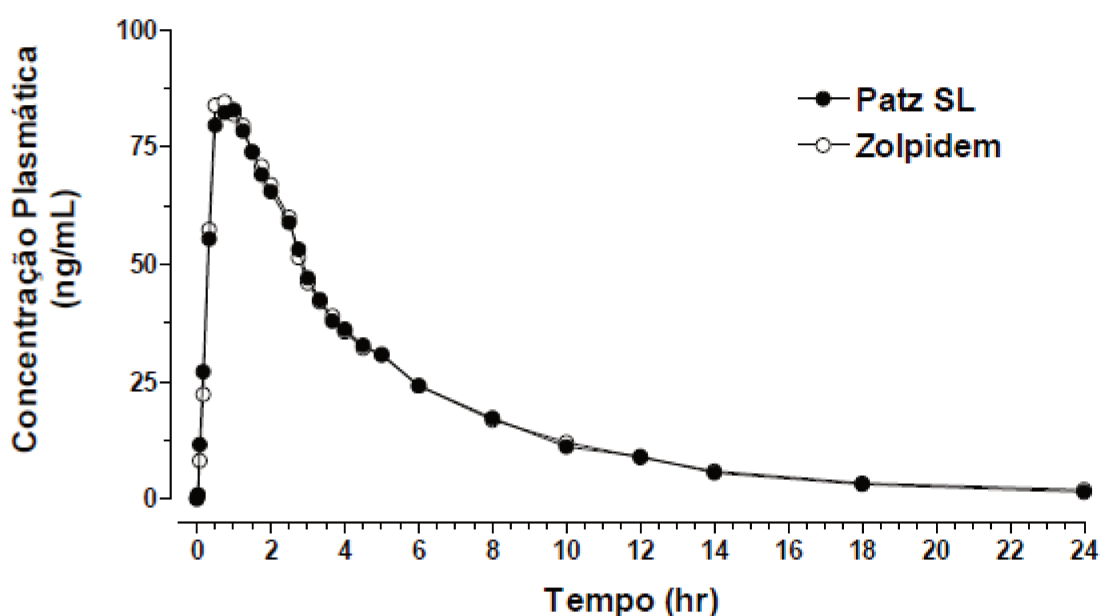


Figura 9: Curvas de decaimento plasmático da concentração de zolpidem vs. o tempo após a administração dos produtos Teste e Comparador.

Tabela 22: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação Teste (zolpidem)

Variável (N=30)	Média	DP	Min	Max	CV%
ASCinf ([ng*hr]/mL)	456,02	247,66	71,46	1105,15	60,23
ASCúlt ([ng*hr]/mL)	432,31	244,49	68,32	933,45	56,55
Cmax (ng*/mL)	97,69	38,11	26,36	162,49	39,01
Ke (1/hr)	0,22	0,1	0,08	0,54	47,33
T1/2 (hr)	3,86	1,92	1,28	8,83	49,79
Tmax (hr)	0,82	0,42	0,33	2	51,47

Tabela 23: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação Referência (zolpidem)

Variável (N=30)	Média	DP	Min	Max	CV%
ASCinf ([ng*hr]/mL)	442,41	225,36	83,75	932,12	50,94
ASCúlt ([ng*hr]/mL)	426,24	210,26	79,97	829,82	49,33
Cmax (ng*/mL)	96,79	39	40,92	208,62	40,29
Ke (1/hr)	0,21	0,09	0,09	0,47	40,1
T1/2 (hr)	3,77	1,57	1,46	7,81	41,6
Tmax (hr)	0,94	0,64	0,33	3,67	68,53

Tabela 24: Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% determinados para Cmax e ASCúltimo Teste vs. Referência (zolpidem)

%	Razão	90% Intervalo de Confiança	Poder
Cmax	99,731273	93,688819 – 106,16343	99,99
ASCúltimo	97,43814	91,846084 – 103,37067	100,00
ASCinf	98,303339	92,479045 – 104,49444	99,99

5. Conclusão

Todos os procedimentos da Etapa Clínica dos Estudos foram realizados de forma padronizada, seguindo os protocolos clínicos e requisitos de boas práticas clínicas.

A administração dos produtos sob investigação foi realizada de acordo com o previsto na tabela de aleatorização para todos os participantes que compareceram à etapa clínica, observando-se o período de *washout* de 7 dias entre as administrações dos períodos do estudo.

Houve um total de 2 *dropouts*, um deles por desistência por parte do participante antes da administração de qualquer medicação e outro após a administração da medicação no primeiro período, também por desistência por parte do participante. Embora o número seja inferior ao inicialmente planejado, em função dos casos de desistência, o número de participantes que concluíram a etapa foi considerado suficiente para fins da análise estatística da biodisponibilidade comparativa, já que a quantidade selecionada previa possíveis casos de *dropout*.

Os aspectos de segurança foram avaliados através da análise dos eventos adversos, os quais também consideraram a monitoração de sinais vitais e resultados de exames laboratoriais e ECG. Durante os Estudos não foram observados Eventos Adversos Sérios. A relação risco-benefício do estudo foi considerada de acordo com aquela prevista no protocolo. Apesar de não ser objetivo primário dos Estudos a avaliação dos exames pré e pós Estudos, assim como o acompanhamento dos sinais vitais durante a Etapa Clínica (Anexo XI) evidenciam a segurança das formulações e um preditivo de dose-resposta e eficácia.

Em relação à Etapa analítica, seu conteúdo foi revisado, assim como os procedimentos descritos, esses foram considerados estar em conformidade com os Procedimentos Operacionais Padrão, as diretrizes de Boas Práticas Laboratoriais e as diretrizes nacionais e internacionais relevantes com enfoque especial no *US-FDA Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation (US-FDA Guideline on Bioanalytical Method Validation, 2001)* e na Resolução - RDC 27, 2012 da ANVISA.

Considerando que o intervalo de confiança de 90% para a razão geométrica de C_{max} e ASC está dentro do intervalo (80-125%) estabelecido pelas Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Food and Drug Administration Agency

(FDA), concluiu-se que a formulação Hemitartarato de Zolpidem 5mg comprimido Orodispersível é bioequivalente à formulação de Hemitartarato de Zolpidem 5mg comprimido sublingual para velocidade e extensão de absorção.

6. Referências Bibliográficas

ALMONDES KM, ARAÚJO JF. Sleep/wake cycle pattern and its relationship with anxiety in college students. *Estudos de Psicologia (Natal)* 2003; 8:37-43, 2003.

ALOE, F, DE AZEVEDO, AP, HASAN, R. Sleep-wake cycle mechanisms. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005; 27: 33–39.

BERLIM MT, LOBATO MI, MANFRO GG. Diretrizes e algoritmo para o manejo da insônia. *Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.385.*

BRASIL - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. Bacelar A, et.al. Insônia: Do diagnóstico ao tratamento. III Consenso Brasileiro de Insônia. Editora e Eventos Omnifarma Ltda, 2013.

BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência. Brasília: ANVISA, 2002.

BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC n.º 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. *Diário Oficial da União, Brasília, 22 de maio de 2012.*

BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RE n.º 1170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. *Diário Oficial da União, Brasília, 24 de abril de 2006.*

BRASIL - CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução RDC n.º 466/12, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, 13 de junho de 2013.*

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução – RDC nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no ciclo do sangue. *Diário Oficial da União, Brasília, 16 de junho de 2014.*

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução – RDC nº 56, de 08 de outubro de 2014. Dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília, 09 de outubro de 2014.*

BRUNTON, L.L; CHABNER BA; KNOLLMANN BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012,2112 p.

CHENG HT, LIN FJ, ERICKSON SR, HONG JL, WU CH. The association between the use of zolpidem and the risk of Alzheimer's disease among older people. J Am Geriatr Soc. 2017;65(11):2488–95.

CHOW, SC, SHAO J, WANG H. Sample Size Calculations in Clinical Research. [S.l.]: Marcel Dekker, 2003. 358 p.

DANG A, GARG A, RATABOLI PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. CNS Neurosci Ther. 2011 Oct;17(5):387-97.

DOLLERY C. Therapeutic drugs. 1999, 2th ed. Reino Unido: Churchill Livingstone; 1999. p. Z18-Z23.

DRUGDEX® SYSTEM. THOMSON MICROMEDEX, Zolpidem Tartrate. Pharmacokinetics. Disponível em: www.micromedexsolutions.com. Acesso em: 14 de abril de 2018.

DZIERZEWSKI JM, O'BRIEN EM, KAY D, MCCRAE CS. Tackling sleeplessness: psychological treatment options for insomnia in older adults. Nat Sci Sleep. 2010; 2: 47–61.

FARKAS RH, UNGER EF, TEMPLE R. Zolpidem and Driving Impairment — Identifying Persons at Risk. N Engl J Med 2013; 369:689-691.

FERNANDES RMF. O sono normal. Medicina (Ribeirão Preto). 2006;39(2):157-68. FODA NH, ALI SM. Zolpidem Tartrate. In: Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. Saudi Arabia: Elsevier Inc, 2012; p 413-438.

GREENBLATT DJ, ROTH T. Zolpidem for insomnia. Expert Opin. Pharmacother. 2012 13(6):879-893

GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, ROTH T, SINGH NN, MOLINE ML, HARRIS SC, KAPIL RP. Comparison of pharmacokinetic profiles of zolpidem buffered sublingual tablet and zolpidem oral immediate-release tablet: results from a single-center, single-dose, randomized, open-label crossover study in healthy adults. Clin Ther. 2013b May; 35(5):604-11.

GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, SINGH NN, ROTH T, HARRIS SC, KAPIL RP. Influence of food on pharmacokinetics of zolpidem from fast dissolving sublingual zolpidem tartrate tablets. *J Clin Pharmacol*. 2013a Nov; 53(11):1194-8.

GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, SINGH NN, STEINBERG F, ROTH T, HARRIS SC, KAPIL RP. Pharmacokinetics of zolpidem from sublingual zolpidem tartrate tablets in healthy elderly versus non-elderly subjects. *Drugs Aging*. 2014b Oct;31(10):731-6.

GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, SINGH NN, STEINBERG F, ROTH T, MOLINE ML, HARRIS SC, KAPIL RP. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. *J Clin Pharmacol*. 2014a Mar;54(3):282-90.

GUIDANCE FOR INDUSTRY: Bioanalytical Method Validation, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2001.

GUIDANCE FOR INDUSTRY: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2002

HIRANI J, RATHOD DA, VADALIA KR. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop J Pharm Res*, April 2009; 8 (2): 161.

HUSSAIN MT, SHEA SA. Wake up to insomnia: future approaches to the management of insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2011 Jan 26; 3:33-5.

JOHNSON RK, FRARY C. Choose beverages and foods to moderate your intake of sugars: The 2000 Dietary Guidelines for Americans. What's all the fuss about? *J Nutr*. 2001; 131(10): S2766-71.

JURIC S, NEWPORT DJ, RITCHIE JC, GALANTI M, STOWE ZN. Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health*. 2009 Dec;12(6):441-6.

LANGTRY HD, BENFIELD P. Zolpidem: a review of its pharmaco-dynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990 Aug; 40: 291–313

LEE J, JUNG SJ, CHOI J-W, SHIN A, LEE YJ. Correction: Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018; 13(9): e0204413.

LEE S. Modern Mass Spectrometry. Organic Chemistry 15, 1503-1624. 2003.

MAGALHÃES, F, MATARUNA, J. Sono. In: JANSEN, JM., et al., orgs. Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007, pp. 103-120.

MANDRIOLI R, MERCOLINI L, RAGGI MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. Curr Drug Metab. 2010 Nov;11(9):815-29.

MINKEL J, KRYSTAL AD. Optimizing the Pharmacologic Treatment of Insomnia: Current Status and Future Horizons. Sleep Med Clin. 2013 Sep 1;8(3):333-350.

MONTI MJ. Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento. Rev Bras Psiquiatr 2000;22(1):31-4

MÜLLER MR, GUIMARÃES SS. Sleep disorders impact on daily functioning and life quality. Estudos de Psicologia. 2007;24(4):519-28.

NEUBAUER DN. ZOLPIMIST™: a new formulation of zolpidem tartrate for the short-term treatment of insomnia in the US. Nat Sci Sleep. 2010 May 10; 2:79-84.

NEVES GSML, GIORELLI AS, FLORIDO P. Transtornos do sono: visão geral. Rev. Bras. Neurol. 49(2):57-71, 2013

PERGOLIZZI JV JR, TAYLOR R JR, RAFFA RB, NALAMACHU S, CHOPRA M. Fast-Acting Sublingual Zolpidem for Middle-of-the-Night Wakefulness. Sleep Disord. [s.l.], v. 2014, p.1-9

PIGEON WR, BISHOP TM, MARCUS JA. Advances in the management of insomnia. F1000Prime Rep.[s.l.], v. 6, p.6-48, 2 jun. 2014

POYARES D, PINTO JR LR, TAVARES S, BARROS-VIEIRA S. [Sleep promoters and insomnia]. Rev Bras Psiquiatr. 2005 May;27 Suppl 1:2-7. Epub 2005 Jul 28.

PUBCHEM. Zolpidem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5732#section=Top>. Acesso em: 20 de abril de 2018.

ROEHRS TA, RANDALL S, HARRIS E, MAAN R, ROTH T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal symptoms: a prospective placebo-controlled study. J Psychopharmacol. 2012 Aug;26(8):1088-95.

SHELKE PG, TRIPATHI AS, DEWANI AP, BAKAL RL, MOHALE DS, CHANDEWAR AV. Liquid Chromatography in conjunction with Mass Spectrometry (LC-MS). International journal of pharmaceutical and chemical sciences. Vol. 1 (3) Jul-Sep 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE SONO (2003). I Consenso Brasileiro de Insônia. Hypnos –Journal of Clinical and Experimental Sleep Research 4 (Supl 2),9/18.

US - FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. Bioavailability and bioequivalence requirements; abbreviated applications; proposed revisions-FDA. Fed. Regist. 63:64 222 – 64 2228. 1998.

VAN BRAMER SE. An Introduction to Mass Spectrometry. Widener University Department of Chemistry. 1998. Sep:1-38.

VLAINIĆ J, ŠVOB ŠTRAC D, JAZVINŠČAK JEMBREK M, VLAINIĆ T, PERIČIĆ D. The effects of zolpidem treatment on GABA (A) receptors in cultured cerebellar granule cells: changes in functional coupling. Life Sci. 2012 Jun 14;90(23-24):889-94.

WANG LH, LIN HC, LIN CC, CHEN YH, LIN HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. Clin Pharmacol Ther. 2010 Sep;88(3):369-74.

YANG LP, DEEKS ED. Sublingual zolpidem (Edluar™; Sublinox™). CNS Drugs. 2012 Nov;26(11):1003-10.

ANEXO I - LISTA DE ALEATORIZAÇÃO

Estudo 025/17

Participante	Sexo	Sequência	Período 1	Período 2
1	M	2	T	R
2	M	1	R	T
3	M	2	T	R
4	M	1	R	T
5	M	2	T	R
6	M	1	R	T
7	M	1	R	T
8	M	2	T	R
9	M	1	R	T
10	M	2	T	R
11	M	2	T	R
12	M	1	R	T
13	M	1	R	T
14	M	2	T	R
15	M	2	T	R
16	M	1	R	T
17	F	2	T	R
18	F	1	R	T
19	F	2	T	R
20	F	1	R	T
21	F	1	R	T
22	F	2	T	R
23	F	2	T	R
24	F	1	R	T
25	F	2	T	R
26	F	1	R	T
27	F	1	R	T
28	F	2	T	R
29	F	1	R	T
30	F	2	T	R
31	F	1	R	T
32	F	2	T	R

ANEXO II - TERMO DE RECRUTAMENTO

Você está sendo convidado a participar de um processo de recrutamento de participantes para um projeto de pesquisa clínica. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos deste processo sejam esclarecidos.

Responsável: Dr. Gilberto De Nucci

O abaixo assinado, _____, com _____ anos de idade, RG _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como participante de um processo de recrutamento para participação em uma pesquisa clínica sob responsabilidade do Prof. Dr. Gilberto De Nucci. O abaixo assinado está ciente que:

I - A sua participação neste processo de recrutamento tem como objetivo avaliar suas

condições de saúde para possível participação no projeto de pesquisa clínica. Para isto, primeiramente você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura e sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento.

II – Após a consulta médica você será orientado a comparecer a um posto do laboratório de análises clínicas conveniado, para a realização de exames laboratoriais. No laboratório serão coletados cerca de 11 mL de sangue (equivalente a 3 colheres de chá). A retirada de sangue é um procedimento seguro, mas que pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa no local da picada que frequentemente desaparece sem maiores problemas.

Quando você for ao laboratório, também deverá levar uma amostra de urina e uma amostra de fezes. A coleta deste material será explicada pela nossa equipe, após sua consulta médica.

Os exames laboratoriais incluem:

- 1) Os exames de sangue serão realizados para: a) Análise hematológica (condições do sangue e suas células): Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas; b) Análise bioquímica (para verificar o funcionamento do seu fígado, rins, ver se você tem sinais de diabetes, entre outros problemas de saúde): ureia, creatinina, glicose em jejum, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, albumina fosfatase alcalina, TGO (transaminase glutâmica oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), colesterol total, triglicérides, ácido úrico e gama-GT.
- 2) Exame de urina será realizado para um teste chamado de urina I;
- 3) Exame protoparasitológico para fezes (para verificar a possível presença de vermes ou algum sinal de doença);
- 4) Teste de sorologia para β -HCG (gravidez) para mulheres, hepatite B, hepatite C e AIDS (SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida). Os exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV2), no sangue, e exame de fezes (protoparasitológico), serão feitos somente no pré estudo.

Estes exames permitem verificar, por exemplo, se você poderá efetuar as coletas de sangue normalmente requeridas durante a participação na pesquisa (hemoglobina, hematócrito); se você apresenta alguma infecção ou problemas com as células de seu sangue (análise hematológica), problemas do fígado, rins, diabetes (análise bioquímica, urina); se você apresenta algum verme ou outro tipo de doença (análise de fezes) e se você tem alguma doença específica detectada por exames sorológicos (hepatite B ou C, Síndrome de imunodeficiência adquirida, também conhecida como SIDA ou AIDS). Para as mulheres, também será necessário saber se estão grávidas (β -HCG).

Você terá acesso aos resultados dos exames. Você receberá uma cópia dos exames

laboratoriais pré e pós estudo. Caso seja identificado algum resultado anormal clinicamente significativo nos exames pré estudo, você será orientado e encaminhado para tratamento. Caso seja identificado algum resultado anormal clinicamente significativo nos exames pós estudo, você será orientado e encaminhado para tratamento.

III – Você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste processo no

momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e que esta desistência não implicará em qualquer penalidade. Obteve todas as informações necessárias para decidir conscientemente sobre a participação no referido processo.

IV- Os resultados obtidos durante o processo serão mantidos em sigilo, e o pesquisador não identificará o participante por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

V- Este Centro de Pesquisa (Fone (19) 3243 2767) fornecerá informação ao participante e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao processo, quando solicitado pelo mesmo.

VI – Caso seja selecionado para um ensaio de pesquisa clínica, poderá entrar em contato com a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas do Instituto de Ciências Biomédicas da USP pelo telefone (11) 3091-7733 para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

VII- É condição indispensável, para participação no processo, que você esteja em boa saúde. Portanto, caso durante o processo de recrutamento, a avaliação clínica e/ou os exames laboratoriais não estiverem de acordo com os critérios estabelecidos no protocolo clínico, você será dispensado com os devidos esclarecimentos e orientação médica.

VIII – Se você estiver sob tratamento médico no momento, ou estiver fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações, ou tenha participado de qualquer outro ensaio clínico no período de 90 dias antes da assinatura deste termo de seleção prévia você não poderá ser recrutado.

IX - Caso seja selecionado para participar do estudo, você fará uma nova entrevista antes do início do estudo e, nesta ocasião, serão fornecidos os dados do estudo em questão. Neste caso, você deverá assinar um outro termo, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes do início dos procedimentos e/ou administração da medicação.

X – É condição indispensável para participação nos ensaios clínicos que participantes

femininas não estejam grávidas, comprovado por exame laboratorial de gravidez.

Se você concorda com o exposto acima leia e assine abaixo:

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento e que obtive todas as informações necessárias para decidir conscientemente sobre a participação, sendo que reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar deste processo de recrutamento.

CAMPINAS, ____/____/____

NOME DO PARTICIPANTE DE PESQUISA	DATA	Assinatura
PROFISSIONAL RESPONSÁVEL PELA OBTENÇÃO DESTE TERMO	DATA	Assinatura
TESTEMUNHA (Somente necessário se o participante não souber ler)	DATA	Assinatura

Telefones para contato:

Clínica: (19) 3243-2767

Dr. Gilberto De Nucci

(19) 3251-6928

(19) 99178-8879

ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de Biodisponibilidade Comparativa de uma Formulação de Teste (Hemitartarato de Zolpidem - comprimido orodispersível - 5 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.) versus uma Formulação de Referência (Patz SL [Hemitartarato de Zolpidem] - comprimido sublingual - 5 mg; SEM), em participantes sadios de ambos os sexos.

Protocolo número 025/17

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Gilberto De Nucci

O abaixo-assinado, _____,

anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está

participando como participante do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade do médico/pesquisador Prof. Dr. Gilberto De Nucci (Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda.). O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar se a formulação teste: Hemitartarato de Zolpidem - comprimido orodispersível - 5 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.; atinge níveis no sangue equivalentes a formulação Referência: Patz SL (Hemitartarato de Zolpidem) – comprimido sublingual - 5 mg; EMS.

Você receberá as 2 medicações, cada uma em uma ocasião diferente. A ordem que você tomará cada medicação obedecerá um sorteio.

O medicamento é indicado no tratamento da insônia ocasional, transitória ou crônica.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo, você foi convidado a comparecer à Unidade Ambulatorial para avaliar sua condição de saúde. Você foi examinado por um médico, que fez um exame completo, medindo sua frequência cardíaca, sua temperatura e sua pressão arterial. Também foi feito um exame do coração (eletrocardiograma).

O médico lhe perguntou se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento. Após a consulta médica, você foi encaminhado para coleta de exames laboratoriais em um laboratório conveniado. Foram coletados 11 mL de sangue e amostras de fezes e urina para exames laboratoriais.

1) Os exames de sangue foram realizados para:

a) Análise hematológica (condições do sangue e suas células): Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas;

b) Análise bioquímica (para verificar o funcionamento do seu fígado, rins, ver se você tem sinais de diabetes, entre outros problemas de saúde): ureia, creatinina, glicose em jejum, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, albumina, fosfatase alcalina, TGO (transaminase glutâmica oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), colesterol total, triglicérides, ácido úrico e gama-GT.

2) Exame de urina;

3) Exame de fezes (para verificar a possível presença de vermes ou algum sinal de doença);

4) Teste de gravidez para mulheres, hepatite B, hepatite C e AIDS.

Os exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV2), no sangue, e exame de fezes (protoparasitológico), serão feitos somente no pré estudo.

O teste de gravidez será repetido dentro de 2 dias antes da administração da medicação.

Você receberá uma cópia dos exames laboratoriais pré estudo.

Durante o estudo, você será internado 2 vezes por, aproximadamente, 36 horas cada período, em alguma dessas unidades clínicas (você será informado pelo pessoal da unidade ambulatorial):

CENTRO AVANÇADO DE ESTUDOS E PESQUISAS LTDA – CAEP

Rua José Ceberino Christóforo, 245, Fazenda Santa Cândida - Campinas – SP;

Hospital Bom Samaritano

Rodovia SP-332 km 152,2, Jardim Blumenau, Artur Nogueira – SP

Hospital Itatiba

Rod. das Estâncias, Km 92, Bairro da Ponte – Itatiba – SP;

**O estudo será conduzido em apenas um local, com intervalo mínimo de pelo menos 2 dias.*

Durante cada internação:

- a) Será coletada uma amostra de 40mL antes da administração da medicação (somente na primeira internação) para o controle do método;
- b) Será administrado 5 mg de Hemitartarato de Zolpidem. Para ambas formulações (teste e referência) a água mineral sem gás (200 mL) será tomada após a desintegração total do comprimido em sua boca. Será feita a checagem para confirmação da desintegração total do comprimido.
- c) Serão coletadas 27 amostras de sangue de 7 mL cada através de agulha introduzida em veia superficial. Um total aproximado de 436 mL de sangue será colhido durante todo o estudo.
- d) Em intervalos regulares, será verificada sua pressão, pulso e temperatura;
- e) Serão, também, servidas refeições padronizadas (jantar, ceia, na noite da internação [se não interferir com o jejum]; desjejum, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia no dia de administração do medicamento; desjejum no dia de alta) ou bebidas em horários preestabelecidos.
- f) Após a coleta de 24 horas da medicação, você receberá alta da Unidade Clínica.

Após a sua participação no estudo, você será convidado a ir até a Unidade Ambulatorial para avaliar a sua condição de saúde, através de um exame clínico completo.

Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). Após a consulta médica, você será encaminhado para coleta de exames laboratoriais em laboratório conveniado. Serão coletados 7 mL de sangue e amostra de urina para exames laboratoriais.

1) Os exames de sangue serão realizados para:

a) Análise hematológica (condições do sangue e suas células): Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas;

b) Análise bioquímica (para verificar o funcionamento do seu fígado, rins, ver se você tem sinais de diabete, entre outros problemas de saúde): ureia, creatinina, glicose em jejum, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, albumina fosfatase alcalina, TGO (transaminase glutâmica oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), colesterol total, triglicérides, ácido úrico e gama-GT.

2) Exame de urina;

3) Teste de gravidez para mulheres

Os exames laboratoriais e o ECG-pós estudo serão realizados dentro de 30 dias após a última coleta de sangue do estudo em horário previamente combinado. Dentro de 30 dias após o recebimento destes resultados de exames pós-estudo, você será convocado para comparecer à unidade ambulatorial para o exame clínico de alta, ocasião em que será, em princípio, dispensado. A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 60 dias, a contar da primeira internação, após o processo de seleção.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 6 meses.

Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

a) Não pode ser dependente de drogas ou álcool e caso o pesquisador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de drogas, e se houver qualquer dúvida sobre o uso de álcool, poderá ser feito um teste para detecção de álcool na respiração;

b) Não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter efetuado 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) no período de um ano antes do estudo;

c) Não pode ter dado à luz ou efetuado aborto no período de 12 semanas antes do estudo (mulheres);

d) Não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, chocolate, etc) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

É ainda de sua responsabilidade, em relação a sua participação no ensaio clínico:

a) Comparecer às internações na data e horários informados;

b) Permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 8 horas) em cada internação;

c) Tomar toda a medicação prevista;

d) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos;

e) Retornar à Unidade Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

A administração por boca de Hemitartarato de Zolpidem de maneira continuada pode causar reações como: diarreia, náusea ("vontade de vomitar"), vômito, dor abdominal ("dor de barriga"), fadiga ("cansaço"), alucinações, agitação, pesadelos, sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada e amnésia. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração em dose única de Hemitartarato de Zolpidem, tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que

frequentemente resolve sem maiores problemas. O volume de sangue coletado é compatível com uma doação de sangue.

Existe o risco de infecção pela punção/retira de sangue.

Risco ao doar sangue: Em geral, a doação não traz riscos para o doador.

Eventualmente, alguns doadores podem apresentar complicações, tais como: Queda de pressão, tonturas, hematomas; náuseas e vômitos; dor local, dificuldade de movimentar o braço. Estas manifestações são de natureza leve e necessitam apenas de cuidados locais. Raramente, podem ocorrer manifestações mais graves, como perda de consciência e convulsão.

Caso você apresente eventos adversos (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados às drogas em estudo), será acompanhado clinicamente, independentemente da conclusão do estudo, até o desfecho final do evento. A equipe médica responsável pelo estudo poderá administrar medicamentos ou tomar qualquer outra medida que considere necessária para manter seu bem-estar. Serão registradas todas as informações sobre o caso e ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que, a juízo do pesquisador, possa ser relevante.

Os custos deste atendimento serão de responsabilidade do pesquisador. Caso você deseje não continuar no estudo devido aos eventos adversos das drogas em estudo, poderá deixar o estudo.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que a participação no estudo traga qualquer benefício em função do tratamento. Você terá como benefício a realização de exames clínicos (pré e pós estudo, conforme descrito acima) que lhe darão informações sobre seu estado de saúde. Caso seja detectada alguma doença por ocasião da realização dos exames pré-estudo, você será comunicado e encaminhado para tratamento. Espera-se que o estudo contribua para disponibilizar um produto farmacêutico para a população em geral.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição, sem qualquer custo. Não haverá, no entanto, qualquer compensação de ordem financeira em função do ocorrido, a não ser que, a condição faça jus à indenização prevista no seguro de vida em grupo. Contudo, ao assinar este termo, você não está renunciando a qualquer direito legal que você possui.

Durante o período de 180 dias, a partir da data da assinatura deste termo e efetivação da internação, você estará segurado (seguro de vida em grupo).

RESSARCIMENTO

De acordo com valores previamente estabelecidos (R\$ 650,00), os participantes serão ressarcidos das despesas e tempo despendidos na realização do estudo clínico supracitado, após a consulta de alta. Caso você participe de apenas uma internação e falte em outra, receberá apenas 1/3 do valor de ressarcimento total. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira internação não dá direito a ressarcimento.

Caso você tenha sido convocado para o estudo na condição de "participantes reserva" e seja dispensado da internação em função do comparecimento de número suficiente do conjunto de participantes normalmente convocados, caberá a você o ressarcimento de R\$ 50,00 (cinquenta reais) por conta deste comparecimento, a ser quitado somente no encerramento do estudo.

Estima-se que, durante o período de participação no estudo, você terá como despesa apenas os gastos de deslocamento de sua residência ou trabalho até a Unidade Ambulatorial para a realização de exames e consultas, ou ao Hospital, nos dias de internação. Ainda deve ser previsto eventuais visitas posteriores para acompanhamento de eventos adversos. O ressarcimento destas despesas já está incluído no valor estabelecido no item acima.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar

imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico nesta Instituição.

Obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir

conscientemente sobre a sua participação no referido ensaio clínico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do estudo como um todo.

O Centro de Pesquisa Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do Centro de Pesquisa Clínica.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. O Centro de Pesquisa Clínica não identificará o participante por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética e Pesquisa, ou autoridades do(s) órgão(s) governamentais envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem, no entanto, violar a condição de que tais informações são confidenciais.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

O médico do estudo, ou uma pessoa da equipe do centro de ensaios clínicos, responderá a qualquer pergunta que você tenha sobre este ensaio clínico ou sobre sua participação no estudo. Você poderá fazer perguntas a qualquer momento durante o estudo. Por favor, ligue ou compareça ao centro de ensaios clínicos se você tiver qualquer dúvida e/ou se apresentar qualquer doença ou efeito adverso:

Médico do estudo: Gilberto De Nucci

Endereço: Av. João Erbolato, 266 – Jardim Chapadão – Campinas/SP

Números de telefone: (19) 3251-6928 / (19) 99178-8879

Número de telefone para emergências e contato 24 horas: (19) 99178-8879

Se você tiver dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

Nome do CEP: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do ICB-USP

Endereço: Av. Professor Lineu Prestes, 2415 – Butantã – São Paulo (SP)

Telefone: (11) 3091-7733

Horário de atendimento: das 7h30 às 12h00 e das 13h00 às 16h30

E-mail: cep@icb.usp.br

Você receberá uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo:

Eu declaro que li* cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, sobre o estudo, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do estudo.

**** Se o participante não souber ler, o termo de consentimento livre e esclarecido será lido e explicado detalhadamente ao participante na presença de uma testemunha, para que o participante possa decidir livre e espontaneamente a participação do estudo. A testemunha deve assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.***

Ao assinar este Termo de Consentimento, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste estudo.

NOME DO PARTICIPANTE DE PESQUISA	DATA	Assinatura
PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura
TESTEMUNHA (Somente necessário se o participante não souber ler)	DATA	Assinatura

ANEXO IV - ESQUEMA DO ESTUDO

Período pré estudo	Exame físico geral FC e PA	Eletrocardiograma
		Exames laboratoriais
PERÍODOS	TEMPOS DE COLETA (h)	OUTRAS ATIVIDADES
1 e 2	0.00	PA; Pulso; Temperatura*
1 e 2	0.03	
1 e 2	0.08	
1 e 2	0.17	
1 e 2	0.33	
1 e 2	0.50	
1 e 2	0.75	
1 e 2	1.00	
1 e 2	1.25	
1 e 2	1.50	
1 e 2	1.75	
1 e 2	2.00	
1 e 2	2.50	
1 e 2	2.75	
1 e 2	3.00	
1 e 2	3.33	
1 e 2	3.67	
1 e 2	4.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	4.50	
1 e 2	5.00	
1 e 2	6.00	
1 e 2	8.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	10.00	
1 e 2	12.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	14.00	
1 e 2	18.00	
1 e 2	24.00	PA; Pulso; Temperatura**
*dentro de 1 hora que antecede a administração **dentro de $\pm$ 1 hora do tempo de coleta teórico da referida amostra		
Período pós estudo:	Exame físico geral FC e PA	Eletrocardiograma
		Exames laboratoriais

* dentro de 1 hora que antecede a administração;

** dentro de $\pm$ 1 hora do tempo de coleta teórico da referida amostra

ANEXO V - COMPOSIÇÃO DAS REFEIÇÕES

Dieta geral isenta de xantina em torno de 3611.3 calorias correspondente às 5 refeições (desjejum, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia).

DESJEJUM (214.8 cal) *

1 copo de água mineral sem gás (200 ml)

1 pão francês (50 g; 80.70 cal)

2 unidades de geleia (20 g; 49.60 cal)

1 maçã (130 g; 84.50 cal)

ALMOÇO (1236.8 cal)

Arroz (300 g; 492.00 cal)

Feijão (150 g; 181.50 cal)

Bife grelhado (120 g; 273.60 cal) com batata chips (50 g; 140.00 cal)

Salada de alface (30 g, 5.70 cal) com tomate (50 g; 12.00 cal)

1 fatia de melancia (200 g; 48.00 cal)

1 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

LANCHE DA TARDE (471.00 cal)

1 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

4 unidades de bolacha salgada (17 g; 74.00 cal)

2 unidades de geleia (20 g; 49.60 cal)

1 fatia de bolo (60 g; 263.40)

JANTAR (1217.7 cal)

Arroz (300 g; 492.00 cal)

Feijão (150 g; 181.50 cal)

Coxa e sobrecoxa assada (250 g; 302.50 cal) com abobrinha refogada (50 g; 51.50 cal)

Salada de cenoura (40 g; 21.60 cal) com beterraba (40 g, 17.60 cal)

Sobremesa gelatina cereja (100 g; 67.00 cal)

1 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

CEIA (471.00 cal)

1 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

4 unidades de bolacha salgada (17 g; 74.00 cal)

2 unidades de geleia (20 g; 49.60 cal)

1 fatia de bolo (60 g; 263.40 cal)

**No desjejum pré alta hospital, será oferecido aos participantes 1 copo de leite integral (300 ml; 183.00 cal) em substituição ao copo de água mineral sem gás (200 ml).*

ANEXO VI - EVENTOS ADVERSOS

Nº participante	Data/Hora/Período	Detalhamento
17	21/01/18 – 17h Pós 1º período	Relato da participante: Enxaqueca/Vômito. Evento classificado pelo médico como não sério, moderado, não relacionado com a terapia. Desfecho em 22/01/18 às 7h, com duração de 14h e total recuperação.
20	25/01/18 08:00 Intervalo 1º e 2º período	Relato da participante: Cólica menstrual. Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, não relacionado com a terapia. Automedicação com Buscopan 10 mg. Desfecho em 25/01/18 às 10h, com duração de 2h e total recuperação.
25	03/02/18 22:42 1º período	Cefaleia. Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, não relacionado com a terapia. Tratamento com Paracetamol 466mg (35 gotas). Desfecho em 03/02/18 às 23:45h, com duração de 1h03min e total recuperação.
30	03/02/18 22:56 1º período	Cefaleia. Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, não relacionado com a terapia. Tratamento com Paracetamol 466mg (35 gotas). Desfecho em 04/02/18 às 00h10, com duração de 1h14min e total recuperação.

ANEXO VII - TEMPOS DE COLETA – ZOLPIDEM

Fase do estudo	TEMPOS DE COLETA	Avaliação de Segurança		Volume Coletado mL	Volume Desprezado mL (±)
Recrutamento		11		-	-
Período 1 e 2					
Internação	Dia	d			
Pré dose	0.00	h	40*	7	1
Pós dose	0.03	h		7	1
	0.08	h		7	1
	0.17	h		7	1
	0.33	h		7	1
	0.50	h		7	1
	0.75	h		7	1
	1.00	h		7	1
	1.25	h		7	1
	1.50	h		7	1
	1.75	h		7	1
	2.00	h		7	1
	2.50	h		7	1
	2.75	h		7	1
	3.00	h		7	1
	3.33	h		7	1
	3.67	h		7	1
	4.00	h		7	1
	4.50	h		7	1
	5.00	h		7	1
	6.00	h		7	1
	8.00	h		7	1
	10.00	h		7	1
	12.00	h		7	1
	14.00	h		7	1
	18.00	h		7	1
	24.00	h		7	1
Pós estudo	-		7	-	-
Totais do estudo		58		378	54
Total geral		436			

* a coleta de 40 mL só será efetuada quando do primeiro período de internação

ANEXO VIII - PARTICIPANTES DESCONTINUADOS DO ESTUDO – DROPOUTS**ESTUDO 025/17**

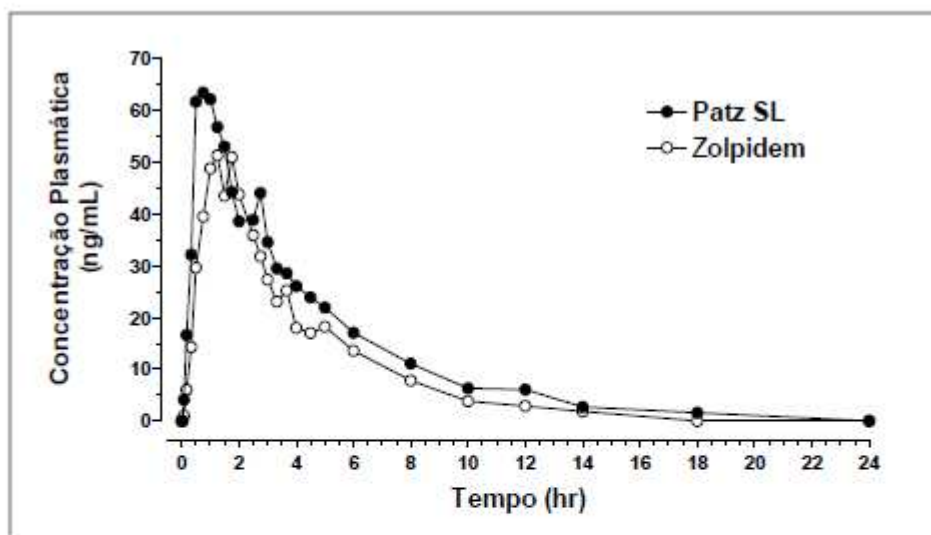
Participante	Período	Detalhamento
24	1	Participante abandonou o estudo por motivos pessoais
32	2	Participante abandonou o estudo por motivos pessoais

ANEXO IX - DADOS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Participante	Sexo	Iniciais	Data Nascimento	Idade (anos)	Altura (m)	Peso (kg)	IMC [kg/m2]
1	M	AC301095M	30-out-95	22	1,71	62	21,20
2	M	AS300480M	30-abr-80	37	1,71	75,5	25,82
3	M	CC120669M	12-jun-69	48	1,8	99	30,56
4	M	JM120489M	12-abr-89	28	1,86	82	23,70
5	M	MB291096M	29-out-96	21	1,75	81,4	26,58
6	M	LS151180M	15-nov-80	37	1,76	93	30,02
7	M	TA300893M	30-ago-93	24	1,69	72	25,21
8	M	SS110173M	11-jan-73	44	1,75	74	24,16
9	M	LS140497M	14-abr-97	20	1,75	70	22,86
10	M	DP281288M	28-dez-88	29	1,66	75	27,22
11	M	AP220386M	22-mar-86	31	1,99	103	26,01
12	M	AS030265M	03-fev-65	52	1,63	83	31,24
13	M	AF290598M	29-mai-98	19	1,64	72	26,77
14	M	AR150588M	15-mai-88	29	1,73	64	21,38
15	M	CA201293M	20-dez-93	24	1,62	59	22,48
16	M	RF031175M	03-nov-75	42	1,7	81	28,03
17	F	YC080196F	08-jan-96	21	1,71	64	21,89
18	F	JC120490F	12-abr-90	27	1,71	92,5	31,63
19	F	AS190982F	19-set-82	35	1,59	75	29,67
20	F	BM081197F	08-nov-97	20	1,62	54	20,58
21	F	NM251295F	25-dez-95	22	1,54	71	29,94
22	F	TS021183F	02-nov-83	34	1,59	66,5	26,30
23	F	GR140599F	14-mai-99	18	1,68	71	25,16
24	F	PG070992F	07-set-92	25	1,55	62	25,81
25	F	VT030975F	03-set-75	42	1,58	68	27,24
26	F	SS250485F	25-abr-85	32	1,66	88	31,93
27	F	MB130971F	13-set-71	46	1,55	72	29,97
28	F	CL290798F	29-jul-98	19	1,59	52	20,57
29	F	JG190382F	19-mar-82	35	1,67	59	21,16
30	F	AS130469F	13-abr-69	48	1,61	57,5	22,18
31	F	AB240283F	24-fev-83	34	1,56	63	25,89
32	F	ST151194F	15-nov-94	23	1,48	53,5	24,42
Média				30,88	1,67	72,34	25,86
SD				9,95	0,10	13,08	3,49
Min				18,00	1,48	52,00	20,57
Max				52,00	1,99	103,00	31,93

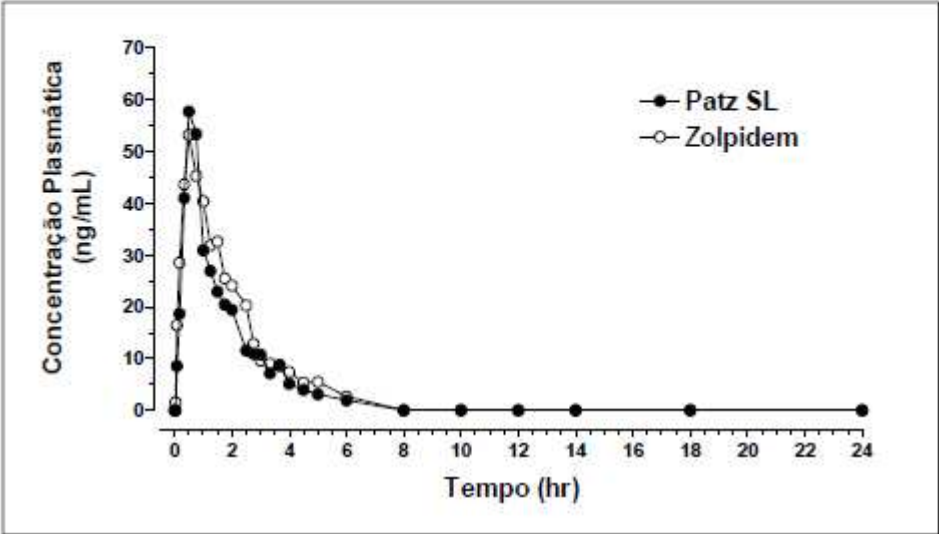
ANEXO X - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (TABELA)

Voluntário 1 - AC301095M



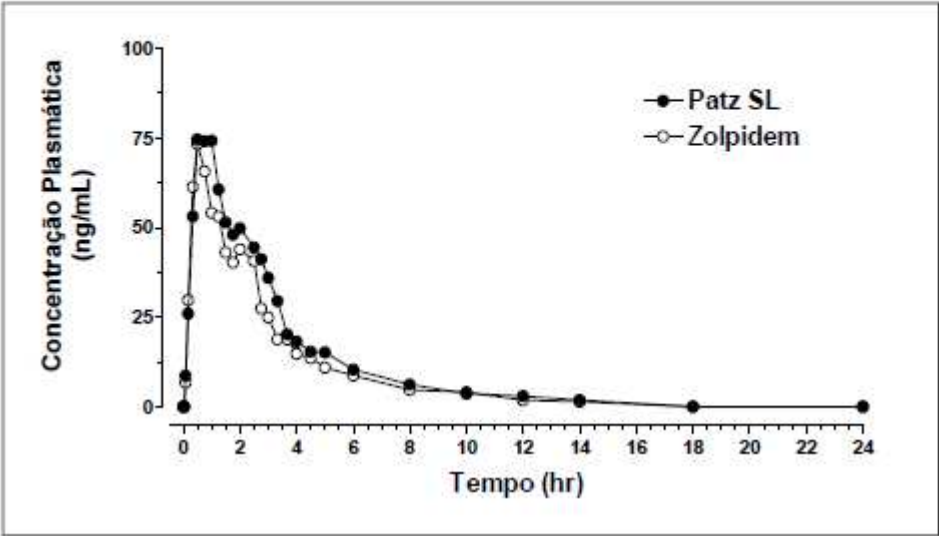
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
$T_{\text{último}}$	(hr)	18.00	14.00
$ASC_{0-\text{Túltimo}}$	([ng*hr]/mL)	282.98	210.57
$ASC_{0-\text{inf}}$	([ng*hr]/mL)	290.75	220.70
$ASC_{0-\text{inf}}$ extrapolado	%	2.67	4.59
C_{max}	(ng/mL)	63.40	51.27
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	1.61	1.85
T_{max}	(hr)	0.75	1.25
$T_{1/2}$	(hr)	3.34	3.80
K_e	(1/hr)	0.21	0.18

Voluntário 2 - AS300480M



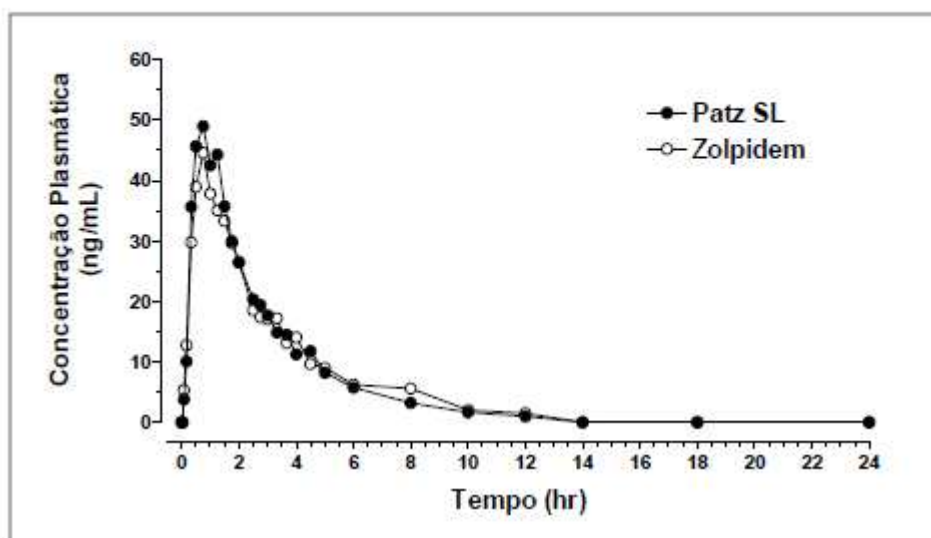
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Zolpidem	
		Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	6.00	6.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	90.68	106.77
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	94.79	111.76
ASC _{0-inf} extrapolado	%	4.34	4.46
C _{max}	(ng/mL)	57.66	53.18
C _{último}	(ng/mL)	1.95	2.70
T _{max}	(hr)	0.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	1.46	1.28
K _e	(1/hr)	0.47	0.54

Voluntário 3 - CC120669M



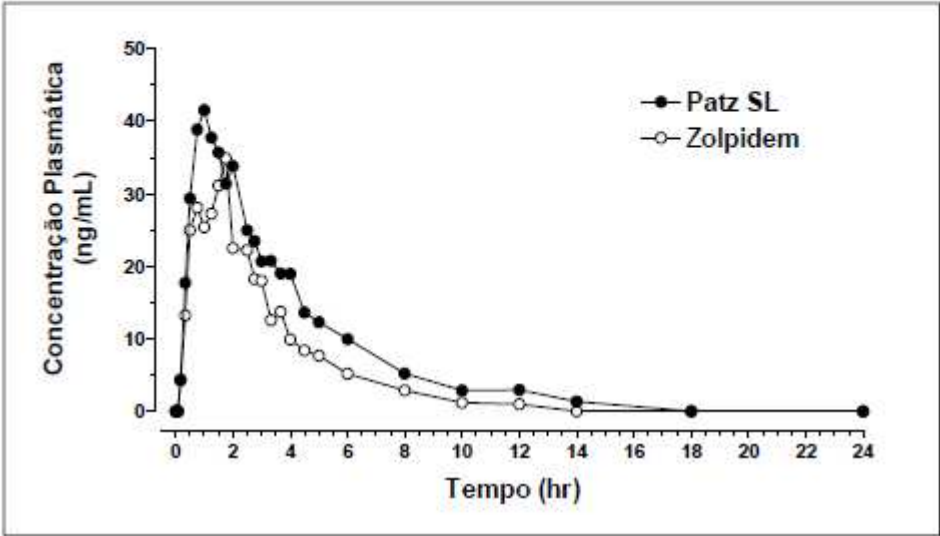
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	14.00	14.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	247.94	209.28
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	256.03	215.26
ASC _{0-inf} extrapolado	%	3.16	2.78
C _{max}	(ng/mL)	74.54	73.34
C _{último}	(ng/mL)	1.88	1.46
T _{max}	(hr)	0.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	2.98	2.84
K _e	(1/hr)	0.23	0.24

Voluntário 4 - JM120489M



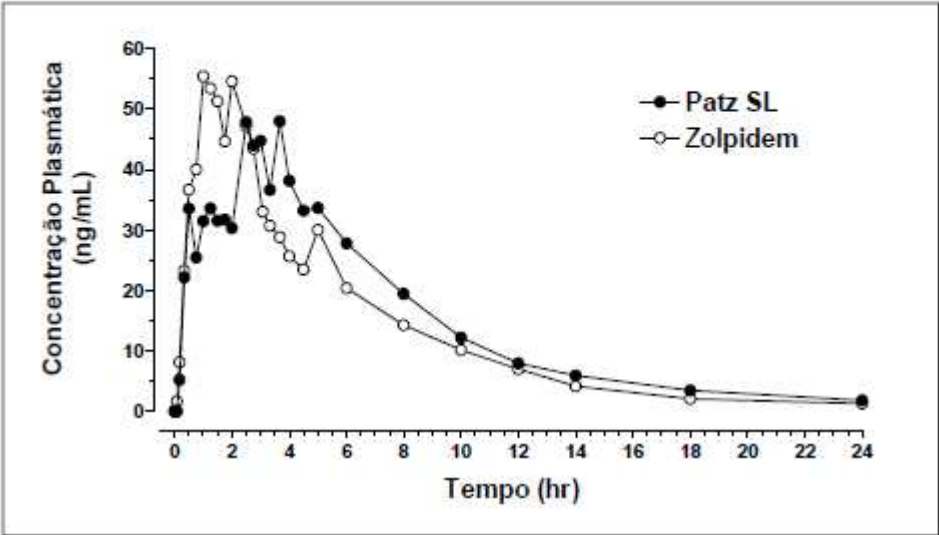
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	12.00	12.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	140.87	140.10
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	144.24	145.13
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.33	3.47
C _{max}	(ng/mL)	49.00	44.59
C _{último}	(ng/mL)	1.01	1.49
T _{max}	(hr)	0.75	0.75
T _{1/2}	(hr)	2.31	2.34
K _e	(1/hr)	0.30	0.30

Voluntário 5 - MB291096M



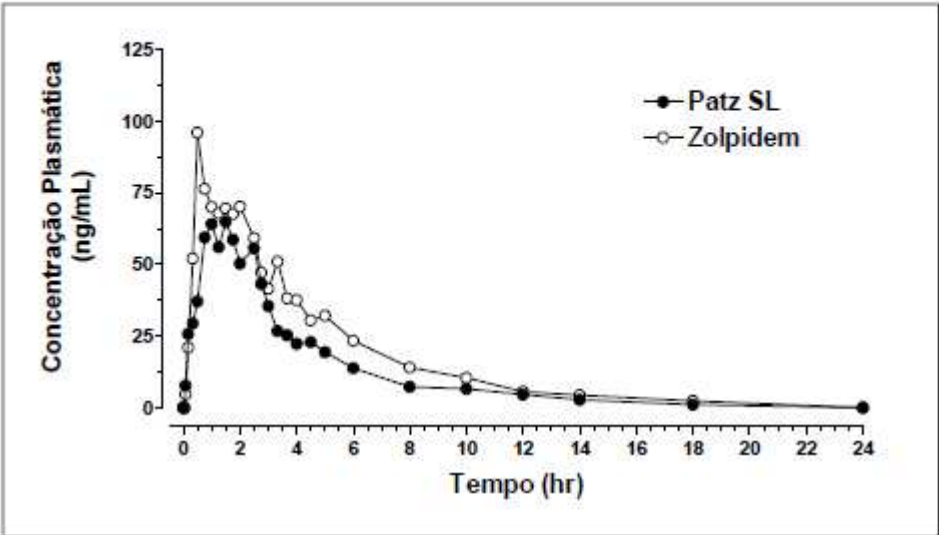
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	14.00	12.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	165.55	111.10
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	170.76	114.11
ASC _{0-inf} extrapolado	%	3.05	2.64
C _{max}	(ng/mL)	41.54	34.87
C _{último}	(ng/mL)	1.35	1.01
T _{max}	(hr)	1.00	1.75
T _{1/2}	(hr)	2.68	2.07
K _e	(1/hr)	0.26	0.34

Voluntário 6 - LS151180M



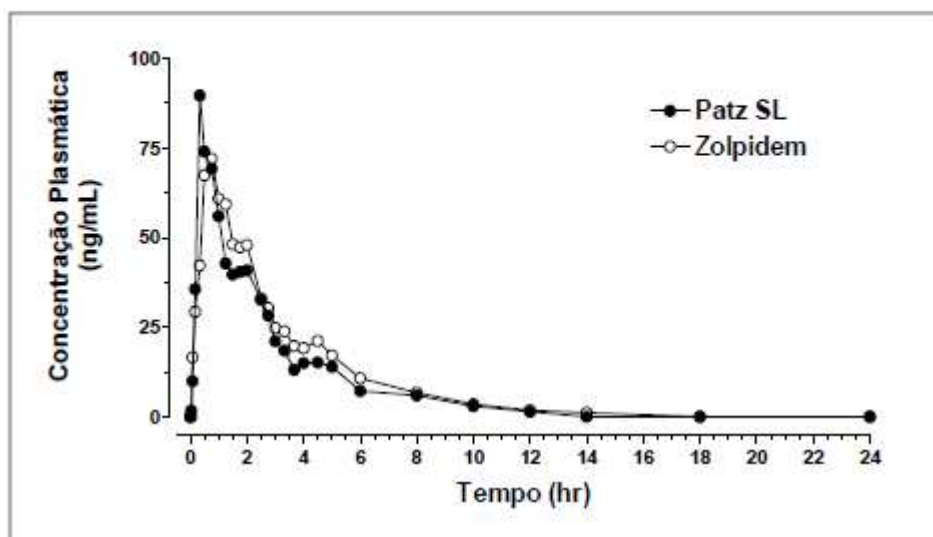
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	350.66	318.23
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	365.52	326.13
ASC _{0-inf} extrapolado	%	4.07	2.42
C _{max}	(ng/mL)	47.99	55.42
C _{último}	(ng/mL)	1.82	1.31
T _{max}	(hr)	3.67	1.00
T _{1/2}	(hr)	5.66	4.18
K _e	(1/hr)	0.12	0.17

Voluntário 7 - TA300893M



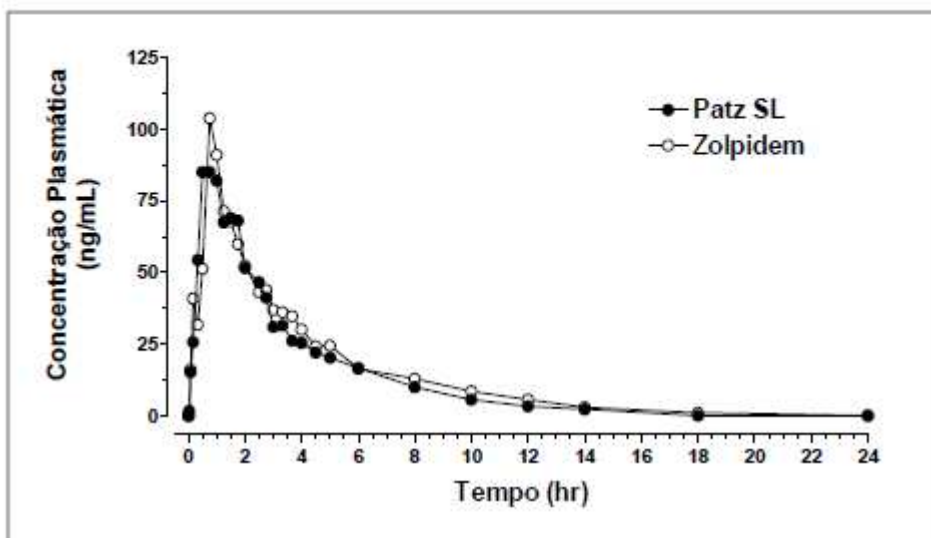
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	274.28	390.03
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	278.97	407.26
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.68	4.23
C _{max}	(ng/mL)	64.90	95.96
C _{último}	(ng/mL)	1.11	2.43
T _{max}	(hr)	1.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	2.93	4.92
K _e	(1/hr)	0.24	0.14

Voluntário 8 - SS110173M



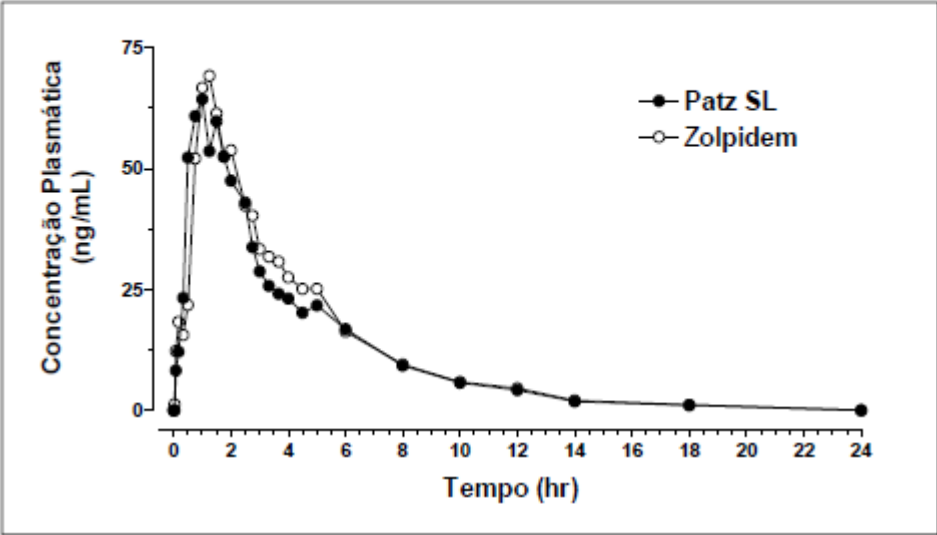
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	12.00	14.00
ASC _{0-último}	([ng*hr]/mL)	203.23	230.37
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	207.29	234.21
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.96	1.64
C _{max}	(ng/mL)	89.62	71.97
C _{último}	(ng/mL)	1.44	1.12
T _{max}	(hr)	0.33	0.75
T _{1/2}	(hr)	1.95	2.38
K _e	(1/hr)	0.35	0.29

Voluntário 9 - LS140497M



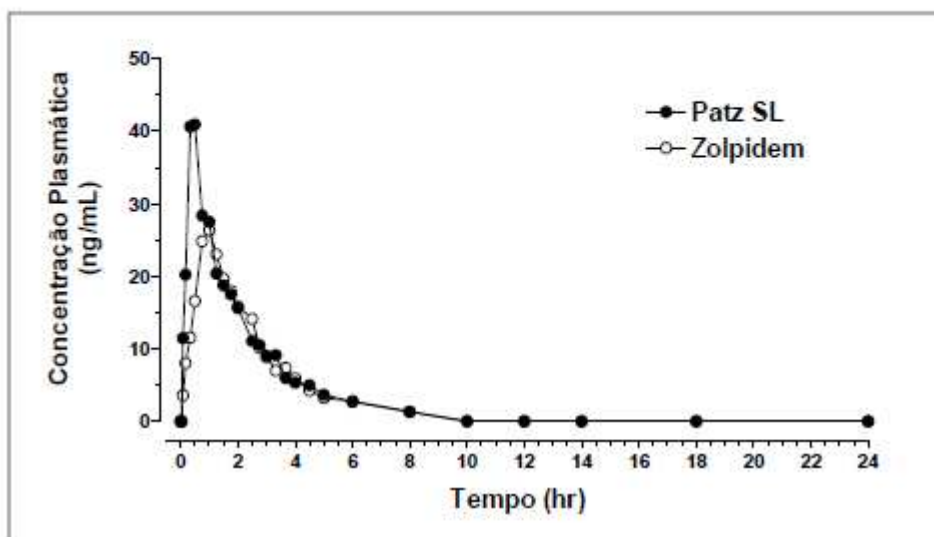
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	14.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	301.34	334.46
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	310.40	338.14
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.92	1.09
C _{max}	(ng/mL)	85.01	103.71
C _{último}	(ng/mL)	2.25	1.03
T _{max}	(hr)	0.50	0.75
T _{1/2}	(hr)	2.79	2.48
K _e	(1/hr)	0.25	0.28

Voluntário 10 - DP281288M



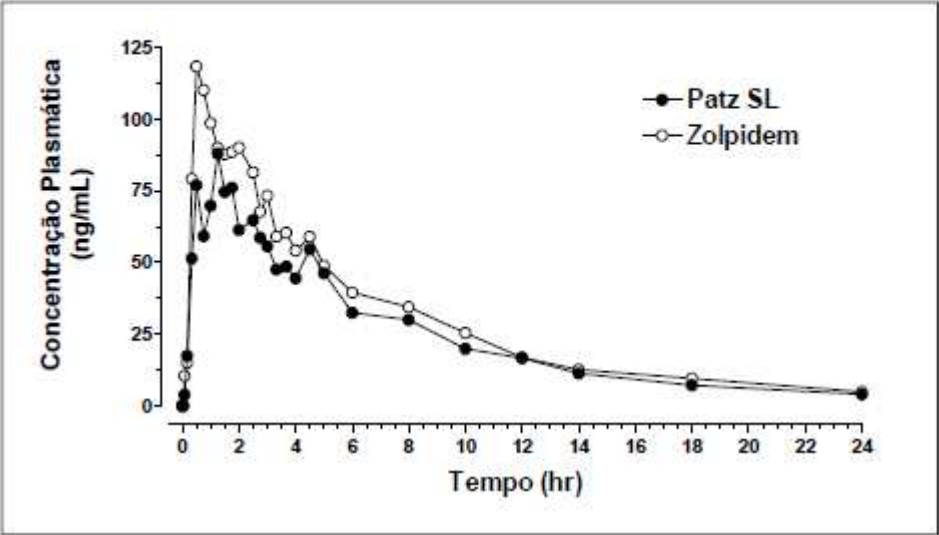
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	264.37	278.04
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	269.14	282.64
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.77	1.63
C _{max}	(ng/mL)	64.34	69.20
C _{último}	(ng/mL)	1.09	1.11
T _{max}	(hr)	1.00	1.25
T _{1/2}	(hr)	3.03	2.87
K _e	(1/hr)	0.23	0.24

Voluntário 11 - AP220386M



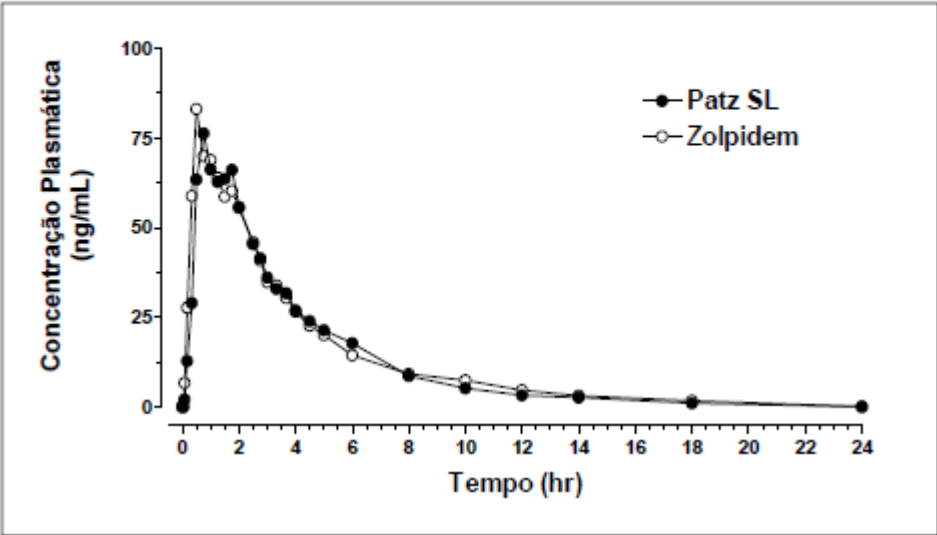
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	8.00	8.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	79.97	68.32
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	83.75	71.46
ASC _{0-inf} extrapolado	%	4.51	4.40
C _{max}	(ng/mL)	40.92	26.36
C _{último}	(ng/mL)	1.31	1.37
T _{max}	(hr)	0.50	1.00
T _{1/2}	(hr)	2.00	1.59
K _e	(1/hr)	0.35	0.44

Voluntário 12 - AS030265M



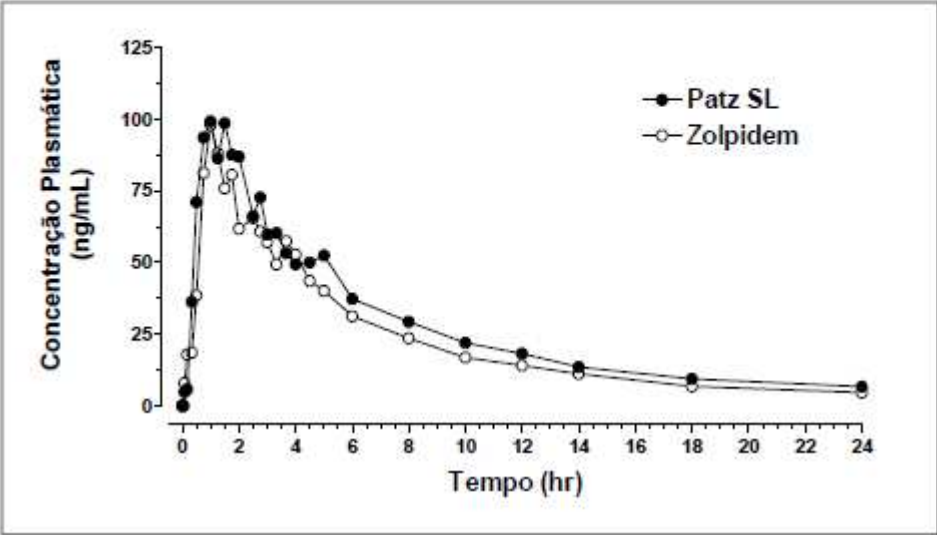
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	572.95	702.59
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	611.48	751.98
ASC _{0-inf} extrapolado	%	6.30	6.57
C _{max}	(ng/mL)	87.99	118.31
C _{último}	(ng/mL)	3.99	4.90
T _{max}	(hr)	1.25	0.50
T _{1/2}	(hr)	6.69	6.99
K _e	(1/hr)	0.10	0.10

Voluntário 13 - AF290598M



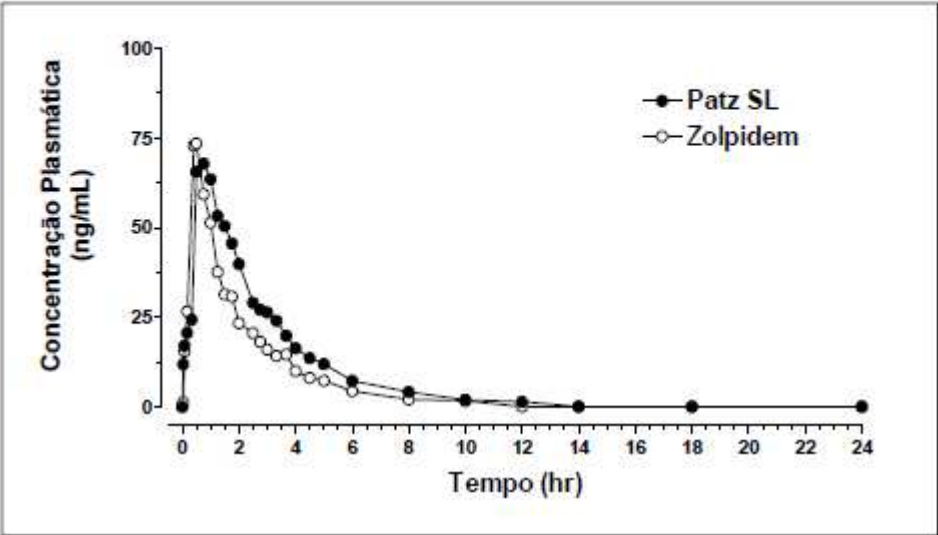
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	293.58	305.21
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	297.64	314.46
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.36	2.94
C _{max}	(ng/mL)	76.23	83.05
C _{último}	(ng/mL)	1.00	1.67
T _{max}	(hr)	0.75	0.50
T _{1/2}	(hr)	2.81	3.84
K _e	(1/hr)	0.25	0.18

Voluntário 14 - AR150588M



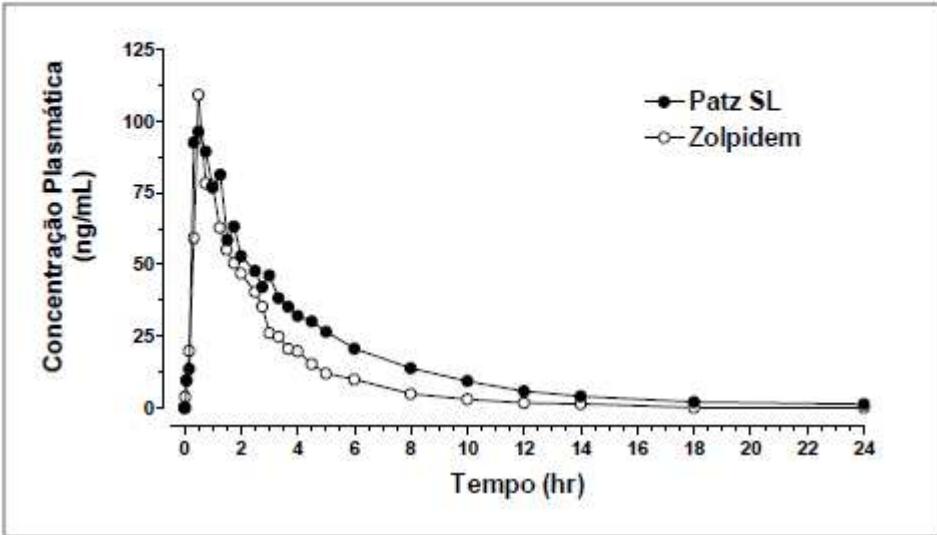
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	656.53	545.77
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	716.17	595.02
ASC _{0-inf} extrapolado	%	8.33	8.28
C _{max}	(ng/mL)	99.18	97.94
C _{último}	(ng/mL)	6.74	4.66
T _{max}	(hr)	1.00	1.00
T _{1/2}	(hr)	6.13	7.33
K _e	(1/hr)	0.11	0.09

Voluntário 15 - CA201293M



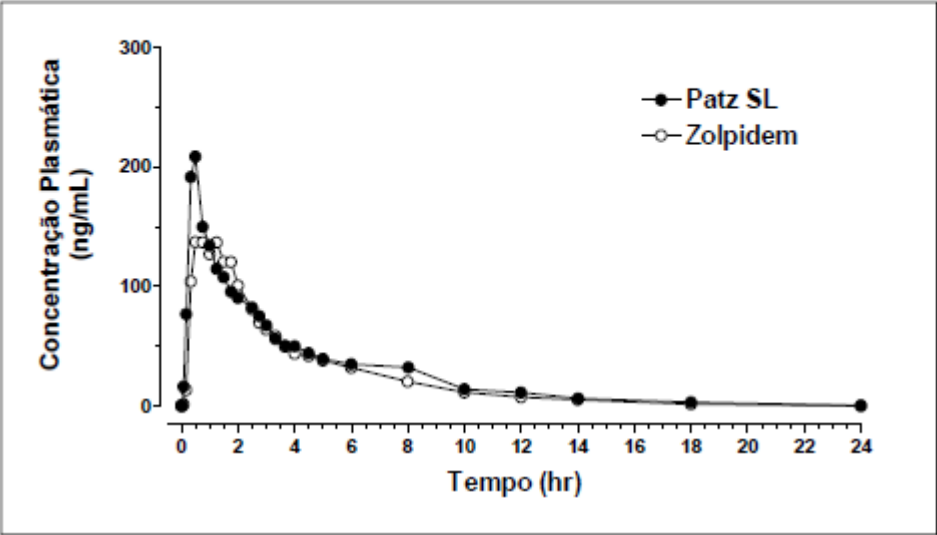
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	12.00	10.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	193.87	144.16
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	197.80	148.70
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.99	3.05
C _{max}	(ng/mL)	67.81	73.45
C _{último}	(ng/mL)	1.35	1.71
T _{max}	(hr)	0.75	0.50
T _{1/2}	(hr)	2.02	1.84
K _e	(1/hr)	0.34	0.38

Voluntário 16 - RF031175M



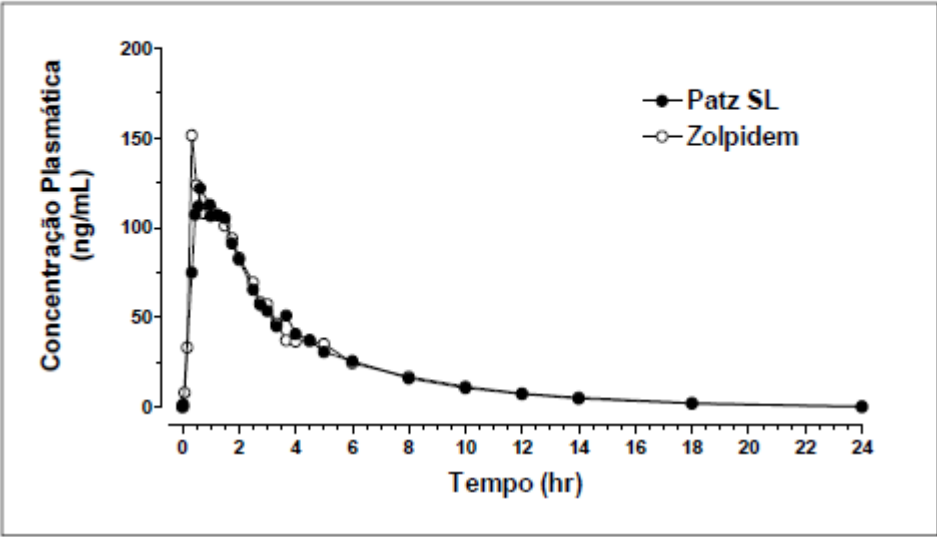
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	14.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	379.96	241.51
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	386.92	246.27
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.80	1.93
C _{max}	(ng/mL)	96.33	109.13
C _{último}	(ng/mL)	1.30	1.35
T _{max}	(hr)	0.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	3.71	2.45
K _e	(1/hr)	0.19	0.28

Voluntário 17 - YC080196F



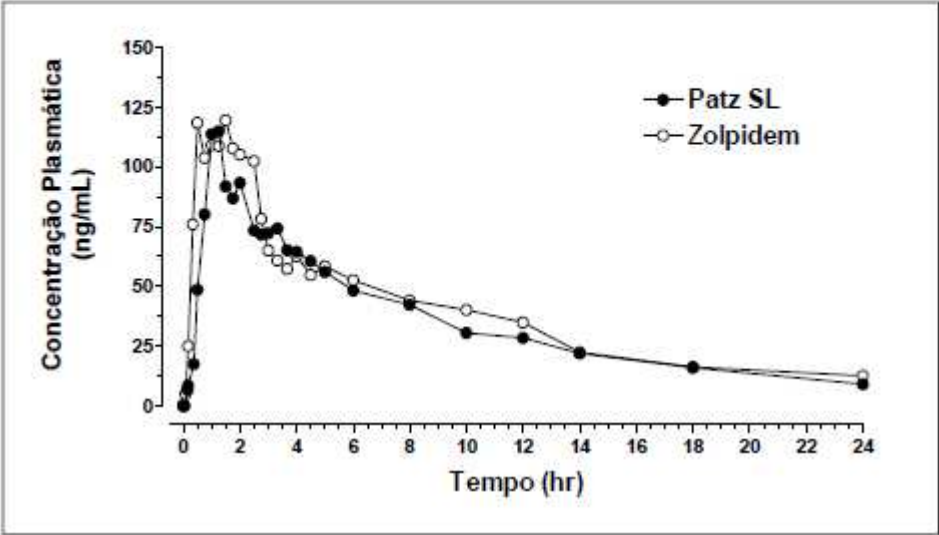
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	638.14	559.51
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	652.73	565.37
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.23	1.04
C _{max}	(ng/mL)	208.62	137.13
C _{último}	(ng/mL)	3.04	1.42
T _{max}	(hr)	0.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	3.33	2.86
K _e	(1/hr)	0.21	0.24

Voluntário 18 - JC120490F



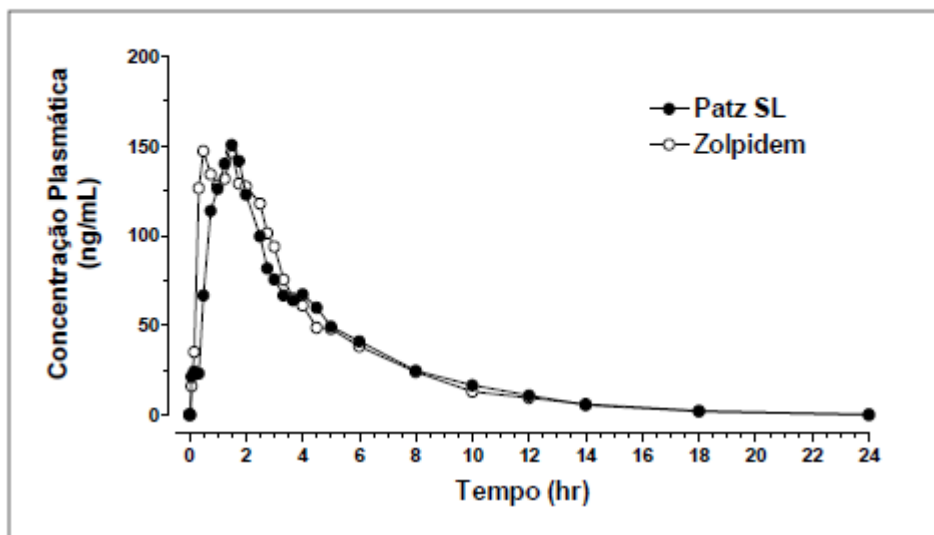
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	473.48	488.46
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	482.05	498.45
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.78	2.00
C _{max}	(ng/mL)	121.92	151.36
C _{último}	(ng/mL)	1.90	2.05
T _{max}	(hr)	0.63	0.33
T _{1/2}	(hr)	3.13	3.38
K _e	(1/hr)	0.22	0.21

Voluntário 19 - AS190982F



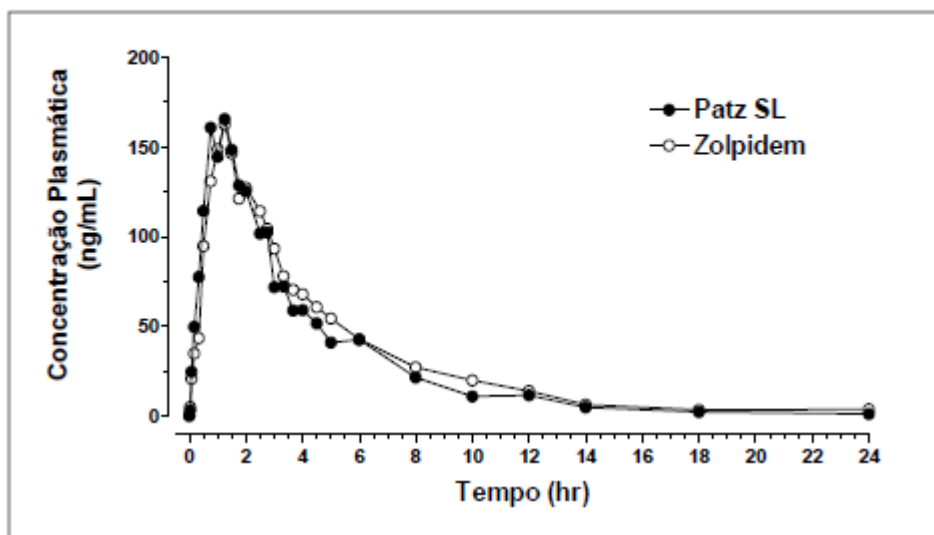
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	829.82	933.45
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	932.12	1084.66
ASC _{0-inf} extrapolado	%	10.97	13.94
C _{max}	(ng/mL)	114.87	119.43
C _{último}	(ng/mL)	9.08	12.53
T _{max}	(hr)	1.25	1.50
T _{1/2}	(hr)	7.81	8.37
K _e	(1/hr)	0.09	0.08

Voluntário 20 - BM081197F



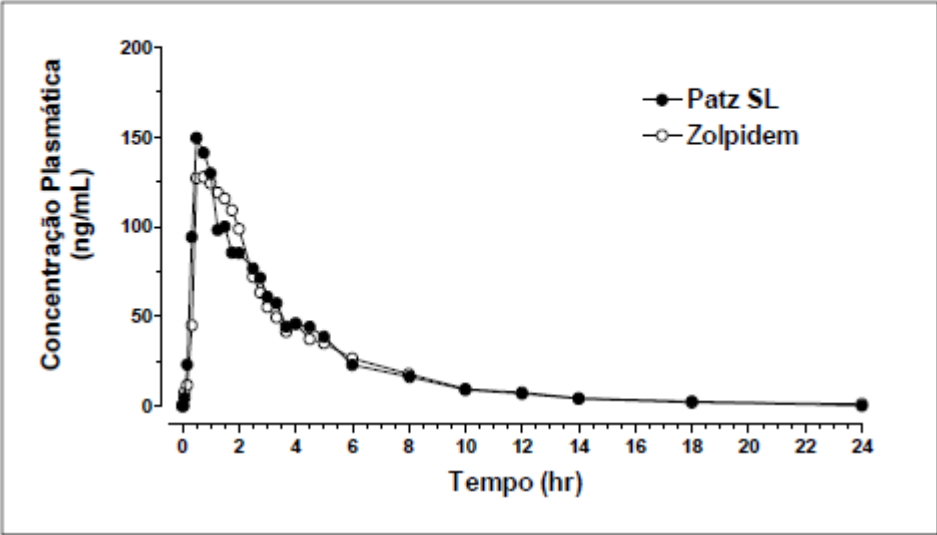
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	640.01	673.86
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	648.32	682.86
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.28	1.32
C _{max}	(ng/mL)	150.52	147.08
C _{último}	(ng/mL)	2.04	2.20
T _{max}	(hr)	1.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	2.82	2.83
K _e	(1/hr)	0.25	0.24

Voluntário 21 - NM251295F



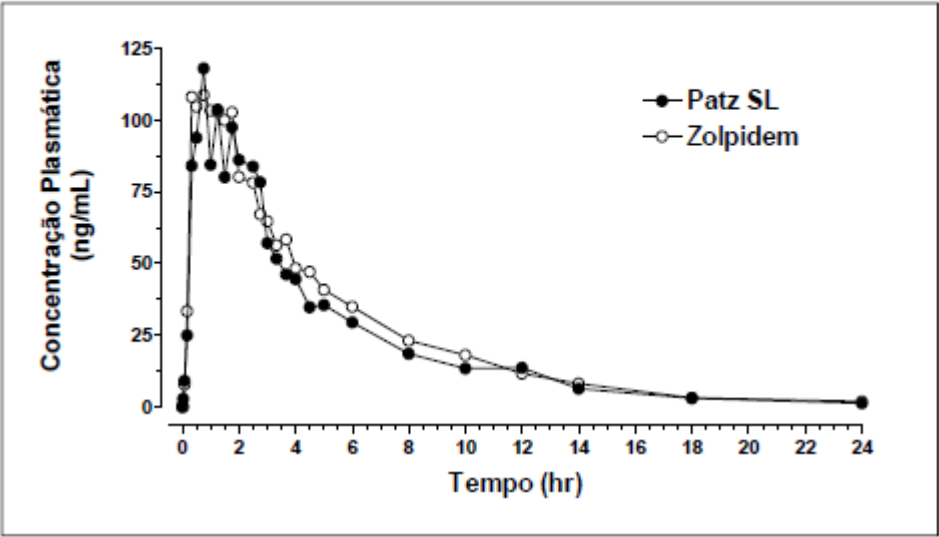
Parâmetros Farmacocinéticos	Zolpidem		
	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	666.72	733.46
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	671.39	752.80
ASC _{0-inf} extrapolado	%	0.70	2.57
C _{max}	(ng/mL)	165.51	162.49
C _{último}	(ng/mL)	1.01	3.66
T _{max}	(hr)	1.25	1.25
T _{1/2}	(hr)	3.20	3.66
K _e	(1/hr)	0.22	0.19

Voluntário 22 - TS021183F



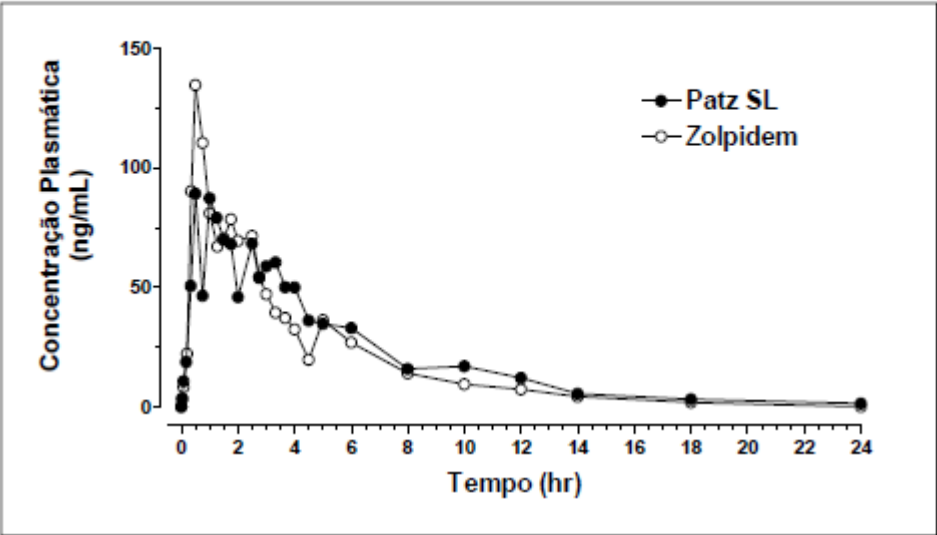
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	504.31	508.08
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	516.33	512.95
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.33	0.95
C _{max}	(ng/mL)	149.50	127.60
C _{último}	(ng/mL)	2.34	1.00
T _{max}	(hr)	0.50	0.75
T _{1/2}	(hr)	3.56	3.38
K _e	(1/hr)	0.19	0.21

Voluntário 23 - GR140599F



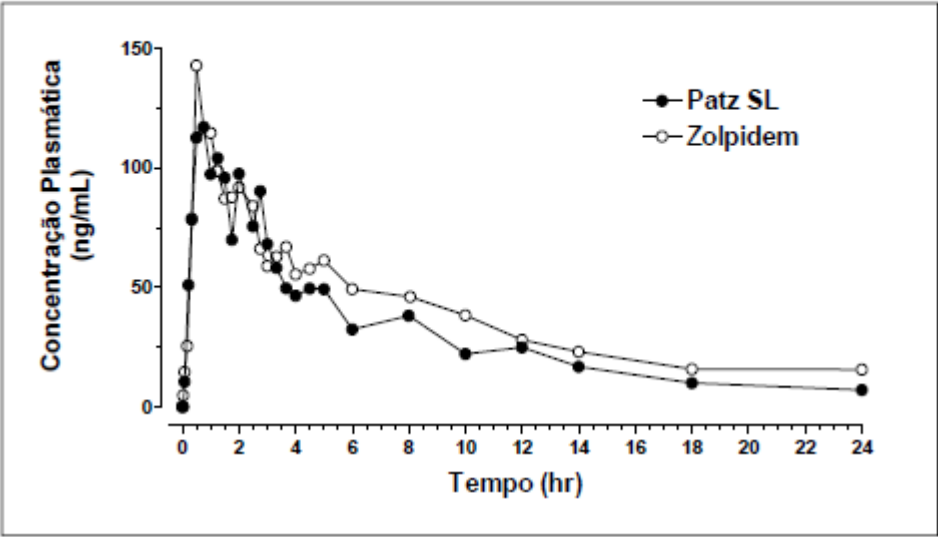
Parâmetros Farmacocinéticos	Zolpidem		
	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	526.06	584.55
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	533.21	595.16
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.34	1.78
C _{max}	(ng/mL)	118.00	108.74
C _{último}	(ng/mL)	1.29	1.91
T _{max}	(hr)	0.75	0.75
T _{1/2}	(hr)	3.84	3.85
K _e	(1/hr)	0.18	0.18

Voluntário 25 - VT030975F



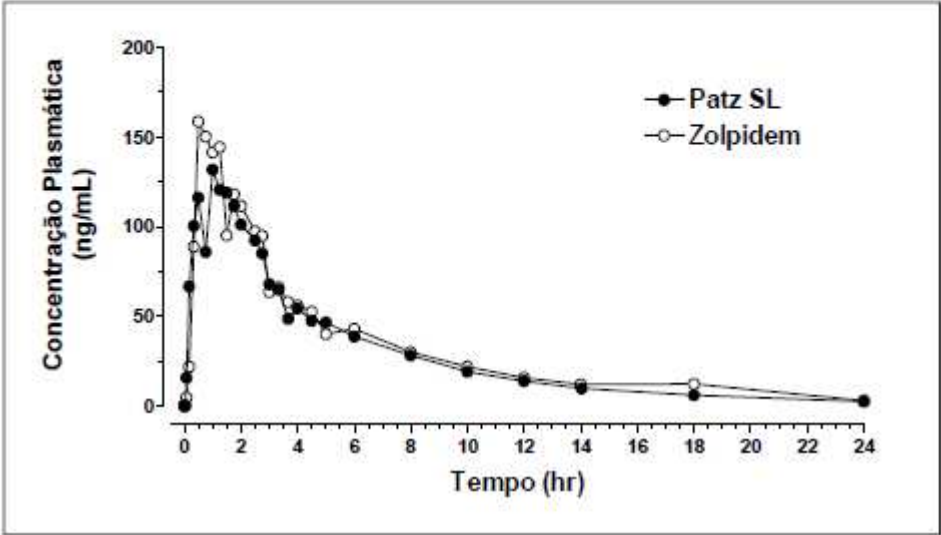
Parâmetros Farmacocinéticos	Zolpidem		
	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	468.55	421.13
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	478.83	429.68
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.15	1.99
C _{max}	(ng/mL)	89.22	134.59
C _{último}	(ng/mL)	1.40	1.90
T _{max}	(hr)	0.50	0.50
T _{1/2}	(hr)	5.09	3.12
K _e	(1/hr)	0.14	0.22

Voluntário 26 - SS250485F



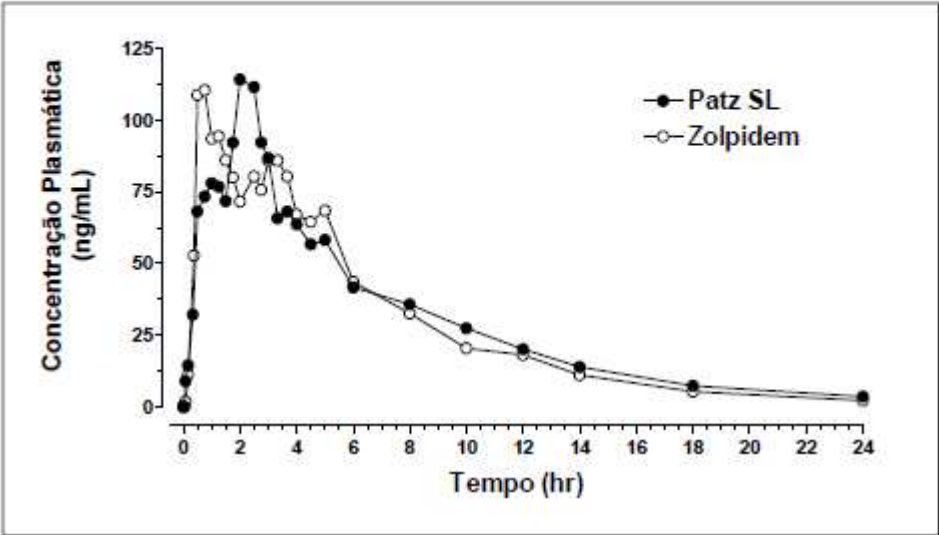
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-último}	([ng*hr]/mL)	727.24	907.15
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	795.25	1105.15
ASC _{0-inf} extrapolado	%	8.55	17.92
C _{max}	(ng/mL)	117.04	142.78
C _{último}	(ng/mL)	7.01	15.54
T _{max}	(hr)	0.75	0.50
T _{1/2}	(hr)	6.72	8.83
K _e	(1/hr)	0.10	0.08

Voluntário 27 - MB130971F



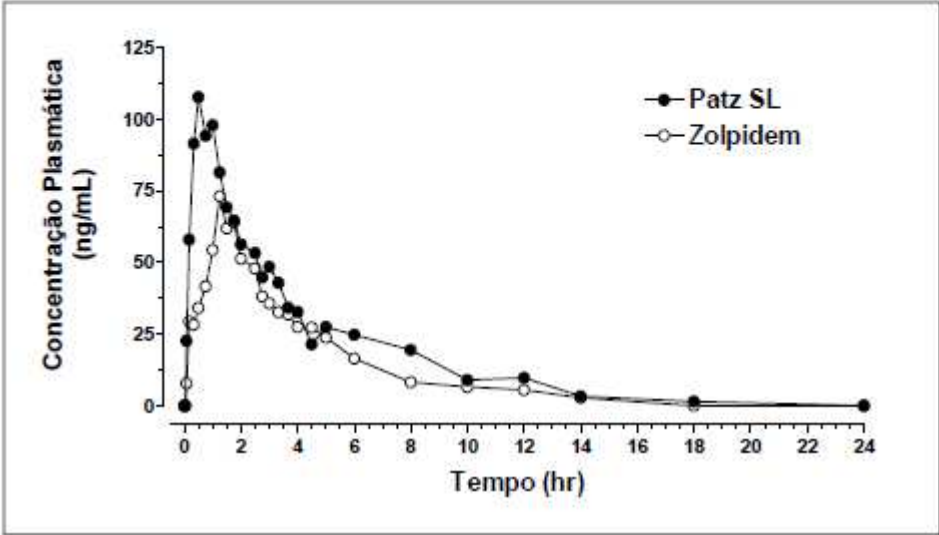
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ng*hr]/mL)	670.94	759.66
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	687.17	780.85
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.36	2.71
C _{max}	(ng/mL)	131.63	158.48
C _{último}	(ng/mL)	2.38	2.93
T _{max}	(hr)	1.00	0.50
T _{1/2}	(hr)	4.73	5.01
K _e	(1/hr)	0.15	0.14

Voluntário 28 - CL290798F



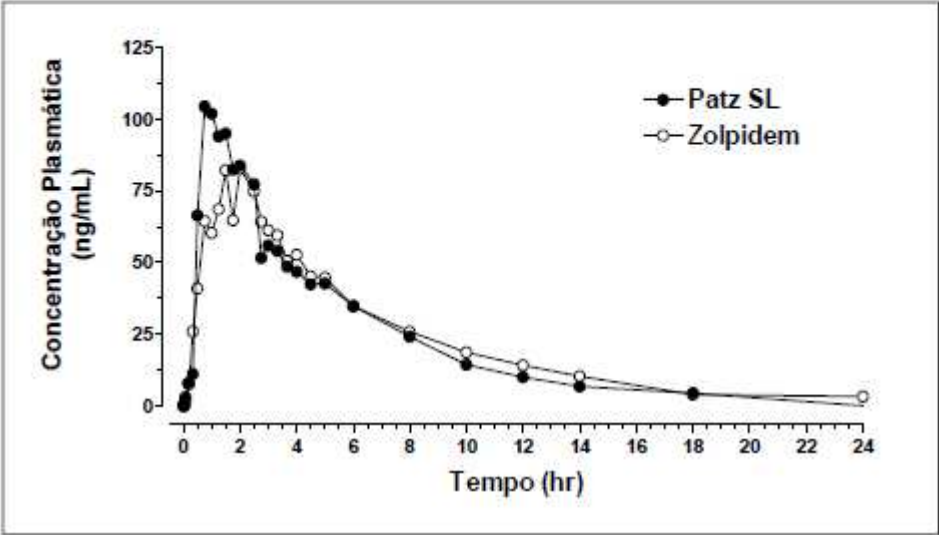
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	713.91	688.85
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	738.12	701.68
ASC _{0-inf} extrapolado	%	3.28	1.83
C _{max}	(ng/mL)	114.07	110.43
C _{último}	(ng/mL)	3.54	2.17
T _{max}	(hr)	2.00	0.75
T _{1/2}	(hr)	4.74	4.10
K _e	(1/hr)	0.15	0.17

Voluntário 29 - JG190382F



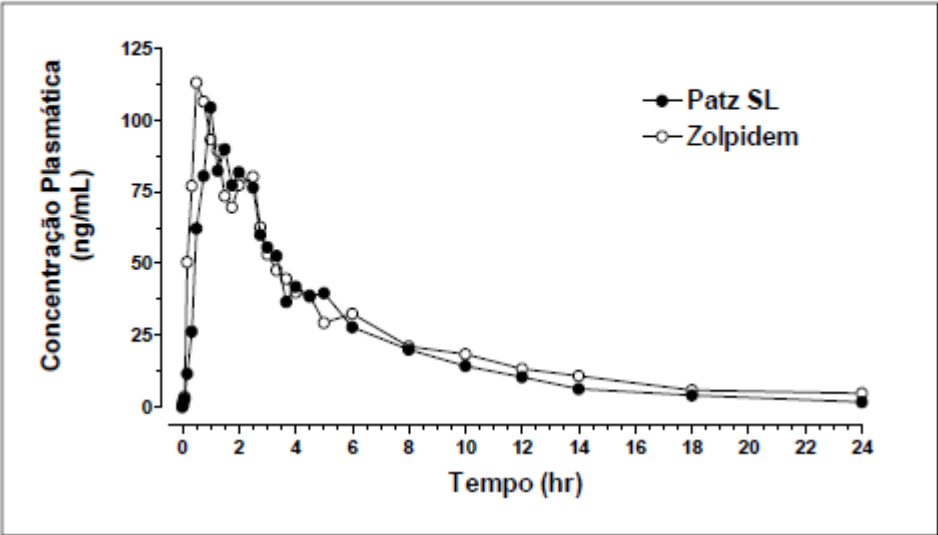
Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	18.00	14.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	411.83	279.88
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	418.39	291.85
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.57	4.10
C _{max}	(ng/mL)	107.62	73.10
C _{último}	(ng/mL)	1.46	2.82
T _{max}	(hr)	0.50	1.25
T _{1/2}	(hr)	3.11	2.94
K _e	(1/hr)	0.22	0.24

Voluntário 30 - AS130469F



Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.07	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	528.70	535.80
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	537.39	557.08
ASC _{0-inf} extrapolado	%	1.62	3.82
C _{max}	(ng/mL)	104.37	82.69
C _{último}	(ng/mL)	1.52	3.26
T _{max}	(hr)	0.75	2.00
T _{1/2}	(hr)	3.96	4.52
K _e	(1/hr)	0.17	0.15

Voluntário 31 - AB240283F



Zolpidem			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Patz SL	Hemitartarato de Zolpidem
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	488.81	559.05
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	499.21	598.69
ASC _{0-inf} extrapolado	%	2.08	6.62
C _{max}	(ng/mL)	104.38	112.98
C _{último}	(ng/mL)	1.64	4.71
T _{max}	(hr)	1.00	0.50
T _{1/2}	(hr)	4.40	5.83
K _e	(1/hr)	0.16	0.12

ANEXO XI - SINAIS VITAIS

1º PERÍODO						2º PERÍODO					
Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)	Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)
1	20/01/2018	00:00	97x61	57	35,5	1	27/01/2018	00:00	90x60	50	36,1
	20/01/2018	04:00	110x70	60	36		27/01/2018	04:00	100x60	58	36,3
	20/01/2018	08:00	100x60	60	36,1		27/01/2018	08:00	100x60	58	36,4
	20/01/2018	12:00	120x80	62	36,3		27/01/2018	12:00	110x70	61	36,1
	21/01/2018	24:00	100x60	68	36		28/01/2018	24:00	90x60	54	36
2	20/01/2018	00:00	120x70	56	36,1	2	27/01/2018	00:00	120x80	60	36,3
	20/01/2018	04:00	120x80	62	36,3		27/01/2018	04:00	110x60	55	36
	20/01/2018	08:00	120x70	58	36,3		27/01/2018	08:00	110x70	56	36
	20/01/2018	12:00	110x60	56	36,5		27/01/2018	12:00	110x60	54	36,1
	21/01/2018	24:00	120x80	60	36,1		28/01/2018	24:00	120x70	64	36
3	20/01/2018	00:00	126x87	80	36,6	3	27/01/2018	00:00	140x80	75	36,3
	20/01/2018	04:00	120x80	78	36,5		27/01/2018	04:00	140x80	78	36,4
	20/01/2018	08:00	110x80	76	36,3		27/01/2018	08:00	100x60	77	36
	20/01/2018	12:00	130x80	71	36		27/01/2018	12:00	130x80	70	36,5
	21/01/2018	24:00	130x80	78	36,5		28/01/2018	24:00	130x80	80	36,3
4	20/01/2018	00:00	120x80	68	36,3	4	27/01/2018	00:00	130x90	61	36
	20/01/2018	04:00	130x80	70	36,5		27/01/2018	04:00	130x80	56	36,3
	20/01/2018	08:00	130x80	75	36,5		27/01/2018	08:00	120x78	62	36
	20/01/2018	12:00	130x80	62	36,3		27/01/2018	12:00	130x70	58	36,5
	21/01/2018	24:00	130x70	68	36,1		28/01/2018	24:00	120x80	57	36,1
5	20/01/2018	00:00	120x80	56	36,3	5	27/01/2018	00:00	110x70	66	36,2
	20/01/2018	04:00	130x70	60	36,4		27/01/2018	04:00	120x70	57	36,1
	20/01/2018	08:00	130x70	55	36,5		27/01/2018	08:00	110x70	62	36,4
	20/01/2018	12:00	120x80	61	36,5		27/01/2018	12:00	120x80	66	36,5
	21/01/2018	24:00	110x60	54	36,2		28/01/2018	24:00	120x80	66	36,2
6	20/01/2018	00:00	100x70	56	36,3	6	27/01/2018	00:00	110x70	77	36,3
	20/01/2018	04:00	110x70	62	36		27/01/2018	04:00	110x70	75	36
	20/01/2018	08:00	110x70	75	36,2		27/01/2018	08:00	100x60	72	36
	20/01/2018	12:00	120x80	86	36,6		27/01/2018	12:00	120x80	77	36,1
	21/01/2018	24:00	100x60	74	36,3		28/01/2018	24:00	110x80	88	36
7	20/01/2018	00:00	110x70	64	36,2	7	27/01/2018	00:00	100x60	57	36,1
	20/01/2018	04:00	110x60	62	36,5		27/01/2018	04:00	110x70	66	36,2
	20/01/2018	08:00	110x70	67	36,6		27/01/2018	08:00	110x70	74	36
	20/01/2018	12:00	110x60	66	36,5		27/01/2018	12:00	110x70	79	36
	21/01/2018	24:00	110x70	56	36,2		28/01/2018	24:00	110x70	51	36

1º PERÍODO						2º PERÍODO					
Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)	Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)
8	20/01/2018	00:00	110x70	51	36,3	8	27/01/2018	00:00	110x74	61	36,4
	20/01/2018	04:00	110x70	62	36,2		27/01/2018	04:00	110x70	57	36,3
	20/01/2018	08:00	110x70	60	36,2		27/01/2018	08:00	100x60	60	36
	20/01/2018	12:00	110x70	68	36		27/01/2018	12:00	100x60	66	36,2
	21/01/2018	24:00	120x80	71	36		28/01/2018	24:00	110x80	69	36
9	03/02/2018	00:00	114x73	52	35,7	9	10/02/2018	00:00	110x70	60	35,9
	03/02/2018	04:00	90x50	55	36,1		10/02/2018	04:00	109x62	64	36,2
	03/02/2018	08:00	110x70	60	36,3		10/02/2018	08:00	110x60	66	36
	03/02/2018	12:00	120x80	62	36,3		10/02/2018	12:00	116x74	75	36
	04/02/2018	24:00	120x80	70	36,1		11/02/2018	24:00	133x71	70	35,8
10	03/02/2018	00:00	125x75	50	35,5	10	10/02/2018	00:00	120x70	58	36
	03/02/2018	04:00	100x60	75	35,8		10/02/2018	04:00	100x60	51	36,1
	03/02/2018	08:00	120x70	72	36		10/02/2018	08:00	110x60	56	36
	03/02/2018	12:00	120x60	51	36,3		10/02/2018	12:00	120x60	57	36,2
	04/02/2018	24:00	120x60	53	36		11/02/2018	24:00	110x70	50	36,1
11	03/02/2018	00:00	137x87	50	36	11	10/02/2018	00:00	120x80	62	36,1
	03/02/2018	04:00	120x70	61	36,1		10/02/2018	04:00	120x70	49	36,2
	03/02/2018	08:00	130x80	62	36,2		10/02/2018	08:00	120x70	58	36,1
	03/02/2018	12:00	120x70	50	36,8		10/02/2018	12:00	120x75	59	36,3
	04/02/2018	24:00	130x80	52	35,9		11/02/2018	24:00	120x70	50	36,2
12	03/02/2018	00:00	138x87	60	35,5	12	10/02/2018	00:00	130x88	64	36,2
	03/02/2018	04:00	135x79	63	36,2		10/02/2018	04:00	120x80	64	36,1
	03/02/2018	08:00	130x80	65	36,4		10/02/2018	08:00	137x79	74	36,4
	03/02/2018	12:00	138x85	75	36		10/02/2018	12:00	130x89	70	36,2
	04/02/2018	24:00	137x86	64	36,1		11/02/2018	24:00	139x87	62	36
13	03/02/2018	00:00	128x74	51	35,5	13	10/02/2018	00:00	110x60	59	36,1
	03/02/2018	04:00	110x60	56	35,5		10/02/2018	04:00	100x60	65	36,2
	03/02/2018	08:00	120x70	61	36,1		10/02/2018	08:00	110x60	64	36,3
	03/02/2018	12:00	120x60	56	35,8		10/02/2018	12:00	100x60	53	36
	04/02/2018	24:00	113x67	54	36,1		11/02/2018	24:00	110x66	61	36,3
14	03/02/2018	00:00	120x70	50	35,6	14	10/02/2018	00:00	110x70	58	35,8
	03/02/2018	04:00	110x60	62	36		10/02/2018	04:00	110x60	61	36
	03/02/2018	08:00	130x70	64	36,1		10/02/2018	08:00	120x70	60	36
	03/02/2018	12:00	104x62	59	36,1		10/02/2018	12:00	118x72	62	36,3
	04/02/2018	24:00	117x64	56	36		11/02/2018	24:00	120x70	58	36
15	03/02/2018	00:00	123x80	50	36	15	10/02/2018	00:00	110x80	60	36,1
	03/02/2018	04:00	113x69	50	36,2		10/02/2018	04:00	111x64	49	36,2
	03/02/2018	08:00	120x70	58	36,4		10/02/2018	08:00	120x70	58	36
	03/02/2018	12:00	111x67	55	36,2		10/02/2018	12:00	110x60	58	36
	04/02/2018	24:00	128x82	65	36		11/02/2018	24:00	120x80	51	36,1

1º PERÍODO						2º PERÍODO					
Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)	Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)
16	03/02/2018	00:00	137x86	50	35,5	16	10/02/2018	00:00	130x80	62	36,3
	03/02/2018	04:00	138x77	56	35,8		10/02/2018	04:00	120x80	84	36,3
	03/02/2018	08:00	120x80	58	36		10/02/2018	08:00	130x80	61	36
	03/02/2018	12:00	140x94	50	36,1		10/02/2018	12:00	120x77	65	36,1
	04/02/2018	24:00	160x90	48	36		11/02/2018	24:00	130x80	57	36
17	20/01/2018	00:00	100x60	62	36,1	17	27/01/2018	00:00	100x60	68	36,4
	20/01/2018	04:00	110x70	77	36,2		27/01/2018	04:00	110x60	73	36,3
	20/01/2018	08:00	100x70	72	36,4		27/01/2018	08:00	100x60	68	36,5
	20/01/2018	12:00	110x80	67	36,1		27/01/2018	12:00	110x60	76	36,3
	21/01/2018	24:00	110x70	76	36,2		28/01/2018	24:00	110x70	91	36,2
18	20/01/2018	00:00	120x70	66	36	18	27/01/2018	00:00	120x60	82	36,2
	20/01/2018	04:00	110x70	68	36,1		27/01/2018	04:00	100x60	85	36,6
	20/01/2018	08:00	110x70	78	36,5		27/01/2018	08:00	110x70	83	36
	20/01/2018	12:00	110x80	73	36,8		27/01/2018	12:00	100x60	84	36,1
	21/01/2018	24:00	100x60	83	36,5		28/01/2018	24:00	120x70	94	36,1
19	20/01/2018	00:00	90x60	64	36,4	19	27/01/2018	00:00	120x70	66	36,2
	20/01/2018	04:00	100x60	66	36,3		27/01/2018	04:00	90x60	78	36,1
	20/01/2018	08:00	100x60	68	36,5		27/01/2018	08:00	90x60	76	36,1
	20/01/2018	12:00	100x60	63	36,5		27/01/2018	12:00	90x60	66	36,2
	21/01/2018	24:00	100x60	65	36		28/01/2018	24:00	100x60	69	36,3
20	20/01/2018	00:00	120x80	82	36,2	20	27/01/2018	00:00	100x60	70	36,1
	20/01/2018	04:00	110x70	80	36,1		27/01/2018	04:00	100x60	71	36,3
	20/01/2018	08:00	110x60	82	36		27/01/2018	08:00	90x60	77	36
	20/01/2018	12:00	110x60	85	36		27/01/2018	12:00	110x70	75	36,5
	21/01/2018	24:00	110x60	77	36		28/01/2018	24:00	120x60	71	36,1
21	20/01/2018	00:00	100x70	81	35,8	21	27/01/2018	00:00	100x60	84	36,3
	20/01/2018	04:00	100x70	82	36		27/01/2018	04:00	100x60	86	36,5
	20/01/2018	08:00	90x60	78	36		27/01/2018	08:00	120x80	85	36,4
	20/01/2018	12:00	100x60	85	35,9		27/01/2018	12:00	100x70	87	36,1
	21/01/2018	24:00	120x80	83	36,1		28/01/2018	24:00	110x70	81	36,3
22	20/01/2018	00:00	110x70	66	35,6	22	27/01/2018	00:00	100x70	71	36,3
	20/01/2018	04:00	100x70	70	36		27/01/2018	04:00	100x70	76	36,2
	20/01/2018	08:00	100x70	68	36,1		27/01/2018	08:00	100x70	69	36
	20/01/2018	12:00	100x70	67	36,3		27/01/2018	12:00	100x70	65	35,9
	21/01/2018	24:00	110x70	71	36		28/01/2018	24:00	100x70	83	36,6
23	20/01/2018	00:00	110x60	64	36,1	23	27/01/2018	00:00	100x50	62	36,1
	20/01/2018	04:00	100x60	68	36,2		27/01/2018	04:00	110x60	63	36,6
	20/01/2018	08:00	110x60	68	36,4		27/01/2018	08:00	90x60	68	36,5
	20/01/2018	12:00	100x60	72	36,7		27/01/2018	12:00	90x60	71	36,7
	21/01/2018	24:00	110x60	69	36,4		28/01/2018	24:00	120x70	64	36,8

1º PERÍODO						2º PERÍODO					
Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)	Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)
24	20/01/2018	00:00	Drop Out			24	27/01/2018	00:00	Drop Out		
	20/01/2018	04:00					27/01/2018	04:00			
	20/01/2018	08:00					27/01/2018	08:00			
	20/01/2018	12:00					27/01/2018	12:00			
	21/01/2018	24:00					28/01/2018	24:00			
25	03/02/2018	00:00	116x09	79	36	25	10/02/2018	00:00	110x70	60	36,4
	03/02/2018	04:00	100x61	78	36,1		10/02/2018	04:00	110x70	77	36,1
	03/02/2018	08:00	110x70	70	36,3		10/02/2018	08:00	110x70	67	36,4
	03/02/2018	12:00	117x80	78	36,5		10/02/2018	12:00	115x87	76	36,3
	04/02/2018	24:00	120x74	62	36		11/02/2018	24:00	130x80	82	36
26	03/02/2018	00:00	119x69	61	36	26	10/02/2018	00:00	110x70	68	36
	03/02/2018	04:00	100x60	91	36,5		10/02/2018	04:00	100x70	93	36,9
	03/02/2018	08:00	110x70	73	36,4		10/02/2018	08:00	110x70	101	36,5
	03/02/2018	12:00	109x65	74	36,9		10/02/2018	12:00	115x70	82	36,8
	04/02/2018	24:00	108x75	69	36,3		11/02/2018	24:00	100x60	77	36,3
27	03/02/2018	00:00	110x70	63	36,2	27	10/02/2018	00:00	120x86	66	36,5
	03/02/2018	04:00	104x67	69	36,1		10/02/2018	04:00	113x72	70	36,3
	03/02/2018	08:00	110x70	73	36,5		10/02/2018	08:00	120x80	75	36,1
	03/02/2018	12:00	107x70	74	36,3		10/02/2018	12:00	110x80	81	36,8
	04/02/2018	24:00	130x80	80	36,2		11/02/2018	24:00	100x60	67	36
28	03/02/2018	00:00	115x74	79	37	28	10/02/2018	00:00	100x60	76	35,8
	03/02/2018	04:00	96x56	83	36,8		10/02/2018	04:00	100x60	85	36,8
	03/02/2018	08:00	90x60	84	36,6		10/02/2018	08:00	100x70	89	36,5
	03/02/2018	12:00	95x64	73	36,9		10/02/2018	12:00	100x60	81	36,8
	04/02/2018	24:00	100x60	61	36,5		11/02/2018	24:00	100x60	73	36,3
29	03/02/2018	00:00	120x80	66	35,9	29	10/02/2018	00:00	90x60	76	36,1
	03/02/2018	04:00	106x63	83	36,2		10/02/2018	04:00	90x63	70	36,3
	03/02/2018	08:00	110x70	81	36,1		10/02/2018	08:00	100x60	61	36,5
	03/02/2018	12:00	102x65	72	36,7		10/02/2018	12:00	90x55	62	36,6
	04/02/2018	24:00	104x69	85	36,1		11/02/2018	24:00	90x60	85	36,2
30	03/02/2018	00:00	100x60	70	36	30	10/02/2018	00:00	110x70	62	36,3
	03/02/2018	04:00	120x78	82	36,1		10/02/2018	04:00	100x70	90	36,1
	03/02/2018	08:00	110x70	86	36,4		10/02/2018	08:00	100x70	89	36,4
	03/02/2018	12:00	124x80	81	36,5		10/02/2018	12:00	113x68	79	36,1
	04/02/2018	24:00	121x81	81	36,6		11/02/2018	24:00	100x60	77	36,3

1º PERÍODO						2º PERÍODO					
Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)	Id	Data	Coleta	PA (mmHg)	Pulso (bpm)	Temp (°C)
31	03/02/2018	00:00	110x60	61	36,3	31	10/02/2018	00:00	100x60	59	36,1
	03/02/2018	04:00	101x63	60	36,5		10/02/2018	04:00	100x60	67	36,2
	03/02/2018	08:00	100x70	67	36,3		10/02/2018	08:00	100x60	65	36
	03/02/2018	12:00	96x67	71	36,2		10/02/2018	12:00	100x60	72	36,5
	04/02/2018	24:00	113x58	62	36,1		11/02/2018	24:00	110x50	70	36,1
32	03/02/2018	00:00	100x60	60	35,8	32	10/02/2018	00:00	Drop Out		
	03/02/2018	04:00	95x66	62	36		10/02/2018	04:00			
	03/02/2018	08:00	100x70	70	36,2		10/02/2018	08:00			
	03/02/2018	12:00	100x69	67	36,2		10/02/2018	12:00			
	04/02/2018	24:00	113x80	61	36,1		11/02/2018	24:00			

ANEXO XII- EXAMES LABORATORIAIS

Participante 1 - AC301095M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,35	5,18
Linfocitos típicos	%	26,00	29,20
Hemoglobina	g/dL	15,7	15,1
Hematócrito	%	46,5	45,2
V.C.M	Micra ³	86,9	87,3
H.B.C.M	pg	29,3	29,2
C.H.B.C.M	%	33,8	33,4
RDW	%	12,8	12,6
Plaquetas	mm3	208.000	203.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	10.500	6.300
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	64,00	48,80
Eosinófilos	%	3,00	8,10
Basófilos	%	0,00	0,00
Monócitos	%	7,00	13,90
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	76	82
Ureia	mg/dL	24	27
Creatinina	mg/dL	0,70	0,90
Proteínas totais	g/dL	6,9	7,3
Albumina	g/dl	4,1	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	0,5	0,80
Colesterol total	mg/dl	114	125
Triglicerídeos	mg/dl	107	108
TGO	U/L	15	17
TGP	U/L	15	22
Fosfatase alcalina	U/L	76	66
Gama gt	U/L	21	19
Ácido urico	mg/dl	3,8	4,9
URINA			
Densidade	-	1025	1027
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	28.000	57.000
Hemacias	ml	20.000	3.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	-	-
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 2 - AS300480M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,09	4,55
Linfocitos típicos	%	29,90	27,70
Hemoglobina	g/dL	15,5	14,1
Hematócrito	%	46,3	41,4
V.C.M	Micra ³	91,0	91,0
H.B.C.M	pg	30,5	31,0
C.H.B.C.M	%	33,5	34,1
RDW	%	14,0	13,7
Plaquetas	mm ³	176.000	188.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	6.800	6.600
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	59,00	59,70
Eosinófilos	%	2,20	2,40
Basófilos	%	1,20	1,40
Monócitos	%	7,70	8,80
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	85	97
Ureia	mg/dL	26	19
Creatinina	mg/dL	0,90	0,90
Proteínas totais	g/dL	7,3	7,1
Albumina	g/dl	4,8	4,5
Bilirrubina total	mg/dL	0,5	0,40
Colesterol total	mg/dl	207	200
Triglicerídeos	mg/dl	127	118
TGO	U/L	20	22
TGP	U/L	17	29
Fosfatase alcalina	U/L	52	52
Gama gt	U/L	33	39
Ácido urico	mg/dl	6,0	5,7
URINA			
Densidade	-	1016	1013
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemácias	ml	3.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 3 - CC120669M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 10/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,66	4,32
Linfocitos típicos	%	26,90	26,40
Hemoglobina	g/dL	14,1	13,1
Hematócrito	%	42,6	39,4
V.C.M	Micra ³	91,4	91,2
H.B.C.M	pg	30,3	30,3
C.H.B.C.M	%	33,1	33,2
RDW	%	14,1	14,6
Plaquetas	mm ³	194.000	195.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	5.600	5.400
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	62,30	62,00
Eosinófilos	%	2,00	2,70
Basófilos	%	1,10	0,40
Monócitos	%	7,70	8,50
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	89	98
Ureia	mg/dL	32	21
Creatinina	mg/dL	1,10	1,00
Proteínas totais	g/dL	8,2	7,6
Albumina	g/dl	4,5	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	1,0	0,80
Colesterol total	mg/dl	121	100
Triglicerídeos	mg/dl	68	66
TGO	U/L	24	24
TGP	U/L	31	40
Fosfatase alcalina	U/L	32	30
Gama gt	U/L	64	55
Ácido urico	mg/dl	6,7	5,8
URINA			
Densidade	-	1009	1010
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	9.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Cistos de Blastocystis hominis	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 4 - JM120489M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 06/01/2018	PÓS-ESTUDO 01/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,87	4,66
Linfocitos típicos	%	31,00	37,90
Hemoglobina	g/dL	14,1	13,8
Hematócrito	%	43,5	41,5
V.C.M	Micra ³	89,3	89,1
H.B.C.M	pg	29,0	29,6
C.H.B.C.M	%	32,4	33,3
RDW	%	13,5	13,5
Plaquetas	mm3	199.000	221.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	5.100	6.500
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	51,50	48,10
Eosinófilos	%	8,90	7,60
Basófilos	%	1,40	0,00
Monócitos	%	7,20	6,40
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	86	78
Ureia	mg/dL	37	29
Creatinina	mg/dL	1,00	1,10
Proteínas totais	g/dL	7,3	7,2
Albumina	g/dl	4,2	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	0,7	0,5
Colesterol total	mg/dl	162	154
Triglicerídeos	mg/dl	76	61
TGO	U/L	22	18
TGP	U/L	25	16
Fosfatase alcalina	U/L	31	31
Gama gt	U/L	26	26
Ácido urico	mg/dl	6,2	5,5
URINA			
Densidade	-	1030	1013
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	1.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 5 - MB291096M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,94	4,61
Linfocitos típicos	%	35,60	28,30
Hemoglobina	g/dL	14,6	13,9
Hematócrito	%	44,7	42,4
V.C.M	Micra ³	90,5	92,0
H.B.C.M	pg	29,6	30,2
C.H.B.C.M	%	32,7	32,8
RDW	%	13,6	14,3
Plaquetas	mm3	293.000	262.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	8.000	7.600
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	56,30	57,30
Eosinófilos	%	0,80	2,70
Basófilos	%	0,70	0,00
Monócitos	%	6,60	11,70
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	78	83
Ureia	mg/dL	24	21
Creatinina	mg/dL	0,80	0,80
Proteínas totais	g/dL	7,5	7,4
Albumina	g/dl	4,3	4,4
Bilirrubina total	mg/dL	0,4	0,5
Colesterol total	mg/dl	174	158
Triglicerídeos	mg/dl	52	124
TGO	U/L	15	28
TGP	U/L	19	27
Fosfatase alcalina	U/L	91	89
Gama gt	U/L	21	15
Ácido urico	mg/dl	6,8	7,0
URINA			
Densidade	-	1029	1016
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	11.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 6 - LS151180M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	$10^6/\text{mm}^3$	5,82	5,32
Linfocitos típicos	%	26,20	28,80
Hemoglobina	g/dL	16,4	15,1
Hematócrito	%	50,0	45,9
V.C.M	Micra ³	85,9	86,3
H.B.C.M	pg	28,2	28,4
C.H.B.C.M	%	32,8	32,9
RDW	%	14,5	13,9
Plaquetas	mm ³	171.000	180.000
Leucocitos	$10^6/\text{mm}^3$	8.100	7.500
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	66,50	63,30
Eosinófilos	%	1,50	2,20
Basófilos	%	0,50	0,90
Monócitos	%	5,30	4,80
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	92	102
Ureia	mg/dL	38	30
Creatinina	mg/dL	0,90	1,00
Proteínas totais	g/dL	7,3	7,5
Albumina	g/dl	4,2	4,3
Bilirrubina total	mg/dL	0,4	0,4
Colesterol total	mg/dl	204	177
Triglicerídeos	mg/dl	116	138
TGO	U/L	13	15
TGP	U/L	21	44
Fosfatase alcalina	U/L	46	49
Gama gt	U/L	31	31
Ácido urico	mg/dl	9.4	9.0
URINA			
Densidade	-	1018	1021
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	6,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 7 - TA300893M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 01/02/2018
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,50	5,08
Linfocitos típicos	%	32,30	26,20
Hemoglobina	g/dL	14,8	13,7
Hematócrito	%	45,4	42,1
V.C.M	Micra ³	82,5	82,9
H.B.C.M	pg	26,9	27,0
C.H.B.C.M	%	32,6	32,5
RDW	%	12,6	14,1
Plaquetas	mm3	270.000	254.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	6.100	6.100
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	53,30	58,40
Eosinófilos	%	2,20	1,90
Basófilos	%	0,90	0,00
Monócitos	%	11,30	13,50
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	74	80
Ureia	mg/dL	31	24
Creatinina	mg/dL	1,10	1,00
Proteínas totais	g/dL	7,2	7,1
Albumina	g/dl	4,4	4,1
Bilirrubina total	mg/dL	0,8	0,3
Colesterol total	mg/dl	168	124
Triglicerídeos	mg/dl	43	53
TGO	U/L	16	16
TGP	U/L	17	19
Fosfatase alcalina	U/L	66	59
Gama gt	U/L	48	44
Ácido urico	mg/dl	6,3	4,7
URINA			
Densidade	-	1024	1028
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	6,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetônicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	4.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 8 - SS110173M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 01/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,83	4,81
Linfocitos típicos	%	21,80	27,50
Hemoglobina	g/dL	14,6	14,4
Hematocrito	%	43,7	43,6
V.C.M	Micra ³	90,5	90,6
H.B.C.M	pg	30,2	29,9
C.H.B.C.M	%	33,4	33,0
RDW	%	14,9	14,3
Plaquetas	mm3	211.000	279.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	8.100	8.400
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	67,70	61,70
Eosinófilos	%	4,90	4,30
Basófilos	%	0,00	0,00
Monócitos	%	5,60	6,50
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	84	80
Ureia	mg/dL	21	24
Creatinina	mg/dL	0,90	0,90
Proteínas totais	g/dL	6,6	7,0
Albumina	g/dl	4,0	3,9
Bilirrubina total	mg/dL	0,4	0,4
Colesterol total	mg/dl	163	164
Triglicerídeos	mg/dl	70	97
TGO	U/L	18	23
TGP	U/L	11	10
Fosfatase alcalina	U/L	74	90
Gama gt	U/L	16	21
Ácido urico	mg/dl	5,3	5,2
URINA			
Densidade	-	1012	1009
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	6,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 9 - LS140497M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	$10^6/\text{mm}^3$	4,99	4,43
Linfocitos típicos	%	34,50	37,00
Hemoglobina	g/dL	15,4	14,1
Hematócrito	%	46,5	40,8
V.C.M	Micra ³	93,2	92,1
H.B.C.M	pg	30,9	31,8
C.H.B.C.M	%	33,1	34,6
RDW	%	12,5	12,7
Plaquetas	mm3	194.000	195.000
Leucocitos	$10^6/\text{mm}^3$	6.600	5.310
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	42,60	49,40
Eosinófilos	%	15,30	8,70
Basófilos	%	0,40	0,60
Monócitos	%	7,20	4,30
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	76	82
Ureia	mg/dL	24	28
Creatinina	mg/dL	0,70	0,80
Proteínas totais	g/dL	6,9	7,0
Albumina	g/dl	4,1	4,3
Bilirrubina total	mg/dL	1,0	0,8
Colesterol total	mg/dl	140	142
Triglicerídeos	mg/dl	80	125
TGO	U/L	21	15
TGP	U/L	22	10
Fosfatase alcalina	U/L	51	50
Gama gt	U/L	19	14
Ácido urico	mg/dl	5,8	6,1
URINA			
Densidade	-	1022	1022
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	6,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 10 - DP281288M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 20/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,68	4,04
Linfocitos típicos	%	22,00	29,40
Hemoglobina	g/dL	14,9	13,0
Hematócrito	%	44,6	39,4
V.C.M	Micra ³	95,3	97,5
H.B.C.M	pg	31,8	32,2
C.H.B.C.M	%	33,4	33,0
RDW	%	14,2	13,6
Plaquetas	mm ³	328.000	337.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	11.000	7.160
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	68,00	56,30
Eosinófilos	%	8,00	4,60
Basófilos	%	0,00	1,20
Monócitos	%	2,00	8,50
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	89	80
Ureia	mg/dL	33	27
Creatinina	mg/dL	0,80	0,80
Proteínas totais	g/dL	7,2	6,3
Albumina	g/dl	4,4	4,1
Bilirrubina total	mg/dL	0,80	0,3
Colesterol total	mg/dl	176	161
Triglicerídeos	mg/dl	67	104
TGO	U/L	17	14
TGP	U/L	19	14
Fosfatase alcalina	U/L	54	45
Gama gt	U/L	30	20
Ácido urico	mg/dl	5,3	4,1
URINA			
Densidade	-	1025	1019
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	5.000	1.000
Hemacias	ml	55.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 11 - AP220386M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 22/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,77	4,53
Linfocitos típicos	%	41,70	36,30
Hemoglobina	g/dL	14,4	14,0
Hematócrito	%	43,2	41,3
V.C.M	Micra ³	90,6	91,2
H.B.C.M	pg	30,2	30,9
C.H.B.C.M	%	33,3	33,9
RDW	%	14,2	13,9
Plaquetas	mm3	287.000	289.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	7.800	8.660
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	49,60	52,80
Eosinófilos	%	2,60	3,40
Basófilos	%	0,50	0,70
Monócitos	%	5,60	6,80
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	74	93
Ureia	mg/dL	35	24
Creatinina	mg/dL	0,80	0,90
Proteínas totais	g/dL	7,1	6,6
Albumina	g/dl	4,4	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	0,50	0,4
Colesterol total	mg/dl	147	152
Triglicerídeos	mg/dl	69	91
TGO	U/L	13	13
TGP	U/L	10	15
Fosfatase alcalina	U/L	58	65
Gama gt	U/L	13	14
Ácido urico	mg/dl	4,0	4,0
URINA			
Densidade	-	1028	1024
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	3.000
Hemacias	ml	1.000	24.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 12 - AS030265M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,58	5,01
Linfocitos típicos	%	21,80	22,60
Hemoglobina	g/dL	15,2	14,5
Hematocrito	%	46,3	42,5
V.C.M	Micra ³	83,0	84,8
H.B.C.M	pg	27,2	28,9
C.H.B.C.M	%	32,8	34,1
RDW	%	14,0	14,1
Plaquetas	mm3	186.000	176.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	5.600	7.150
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	65,80	66,30
Eosinófilos	%	4,60	5,60
Basófilos	%	0,50	0,90
Monócitos	%	7,30	4,60
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	105	101
Ureia	mg/dL	31	26
Creatinina	mg/dL	0,80	0,90
Proteínas totais	g/dL	6,7	6,4
Albumina	g/dl	4,4	4,4
Bilirrubina total	mg/dL	0,5	0,6
Colesterol total	mg/dl	166	173
Triglicerídeos	mg/dl	152	108
TGO	U/L	20	20
TGP	U/L	32	28
Fosfatase alcalina	U/L	81	72
Gama gt	U/L	32	30
Ácido urico	mg/dl	7,0	7,8
URINA			
Densidade	-	1010	1013
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	5.000
Hemacias	ml	1.000	2.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 13 - AF290598M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,78	5,43
Linfocitos típicos	%	20,40	22,80
Hemoglobina	g/dL	15,9	15,1
Hematocrito	%	48,0	45,5
V.C.M	Micra ³	83,0	83,8
H.B.C.M	pg	27,5	27,8
C.H.B.C.M	%	33,1	33,2
RDW	%	13,4	13,6
Plaquetas	mm3	221.000	220.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	7.800	8.090
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	63,30	66,60
Eosinófilos	%	5,30	4,50
Basófilos	%	0,30	0,60
Monócitos	%	10,70	5,50
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	79	78
Ureia	mg/dL	30	23
Creatinina	mg/dL	1,00	1,10
Proteínas totais	g/dL	7,3	7,4
Albumina	g/dl	4,6	4,9
Bilirrubina total	mg/dL	0,8	0,8
Colesterol total	mg/dl	144	132
Triglicerídeos	mg/dl	99	95
TGO	U/L	17	15
TGP	U/L	16	14
Fosfatase alcalina	U/L	69	65
Gama gt	U/L	24	20
Ácido urico	mg/dl	5,5	6,3
URINA			
Densidade	-	1020	1012
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	6,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Cistos de Blastocystis hominis	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 14 - AR150588M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 20/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,64	5,09
Linfocitos típicos	%	32,50	34,00
Hemoglobina	g/dL	16,3	15,4
Hematócrito	%	47,8	43,1
V.C.M	Micra ³	84,8	84,7
H.B.C.M	pg	28,9	30,3
C.H.B.C.M	%	34,1	35,7
RDW	%	12,7	13,5
Plaquetas	mm3	147.000	160.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	6.700	6.170
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	50,80	50,80
Eosinófilos	%	5,30	6,50
Basófilos	%	0,80	0,60
Monócitos	%	10,60	8,10
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	100	93
Ureia	mg/dL	32	29
Creatinina	mg/dL	0,80	0,90
Proteínas totais	g/dL	6,7	6,6
Albumina	g/dl	4,3	4,4
Bilirrubina total	mg/dL	1,20	1,1
Colesterol total	mg/dl	220	218
Triglicerídeos	mg/dl	81	122
TGO	U/L	18	19
TGP	U/L	17	23
Fosfatase alcalina	U/L	45	43
Gama gt	U/L	51	51
Ácido urico	mg/dl	4,8	5,7
URINA			
Densidade	-	1027	1021
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	6.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 15 - CA201293M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 20/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,22	4,74
Linfocitos típicos	%	15,80	23,10
Hemoglobina	g/dL	15,6	14,7
Hematócrito	%	47,0	43,9
V.C.M	Micra ³	90,0	92,6
H.B.C.M	pg	29,9	31,0
C.H.B.C.M	%	33,2	33,5
RDW	%	14,0	13,5
Plaquetas	mm3	241.000	261.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	11.300	7.660
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	69,80	61,60
Eosinófilos	%	6,20	7,80
Basófilos	%	0,50	1,10
Monócitos	%	7,70	6,40
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	75	82
Ureia	mg/dL	20	21
Creatinina	mg/dL	0,80	0,90
Proteínas totais	g/dL	7,3	6,8
Albumina	g/dl	4,2	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	0,50	0,5
Colesterol total	mg/dl	107	96
Triglicerídeos	mg/dl	97	86
TGO	U/L	24	19
TGP	U/L	24	22
Fosfatase alcalina	U/L	76	69
Gama gt	U/L	41	35
Ácido urico	mg/dl	5,7	6,6
URINA			
Densidade	-	1018	1017
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 16 - RF031175M

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 20/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,20	4,60
Linfocitos típicos	%	34,40	30,70
Hemoglobina	g/dL	15,3	14,0
Hematócrito	%	46,1	41,5
V.C.M	Micra ³	88,7	90,2
H.B.C.M	pg	29,4	30,4
C.H.B.C.M	%	33,2	33,7
RDW	%	14,3	13,5
Plaquetas	mm3	238.000	317.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	6.400	5.150
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	56,10	59,60
Eosinófilos	%	1,10	1,10
Basófilos	%	0,50	1,60
Monócitos	%	7,90	7,00
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	86	90
Ureia	mg/dL	23	26
Creatinina	mg/dL	1,00	1,00
Proteínas totais	g/dL	6,8	6,9
Albumina	g/dl	4,5	4,6
Bilirrubina total	mg/dL	0,60	0,5
Colesterol total	mg/dl	128	125
Triglicerídeos	mg/dl	164	197
TGO	U/L	15	18
TGP	U/L	16	24
Fosfatase alcalina	U/L	46	54
Gama gt	U/L	83	81
Ácido urico	mg/dl	5,3	5,0
URINA			
Densidade	-	1016	1018
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	6,5	6,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	2.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	

Participante 17 - YC080196F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,62	4,12
Linfocitos típicos	%	33,90	36,40
Hemoglobina	g/dL	12,9	11,4
Hematócrito	%	39,7	35,3
V.C.M	Micra ³	85,9	85,7
H.B.C.M	pg	27,9	27,7
C.H.B.C.M	%	32,5	32,3
RDW	%	14,9	14,9
Plaquetas	mm ³	277.000	317.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	8.200	7.700
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	57,00	51,30
Eosinófilos	%	1,60	3,30
Basófilos	%	0,60	1,10
Monócitos	%	6,90	7,90
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	77	84
Ureia	mg/dL	21	29
Creatinina	mg/dL	0,60	0,60
Proteínas totais	g/dL	6,8	6,8
Albumina	g/dl	4,4	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	1,0	0,80
Colesterol total	mg/dl	178	169
Triglicerídeos	mg/dl	56	59
TGO	U/L	14	13
TGP	U/L	9	9
Fosfatase alcalina	U/L	50	48
Gama gt	U/L	12	11
Ácido urico	mg/dL	4,6	4,4
URINA			
Densidade	-	1021	1028
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	6,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	3.000	4.000
Hemacias	ml	1.000	2.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 18 - JC120490F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 06/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,53	4,06
Linfocitos típicos	%	29,2	22,5
Hemoglobina	g/dL	13,2	11,8
Hematócrito	%	40,1	35,4
V.C.M	Micra ³	88,5	87,2
H.B.C.M	pg	29,1	29,1
C.H.B.C.M	%	32,9	33,3
RDW	%	14,2	14
Plaquetas	mm ³	390.000	365.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	8.900	9.900
Bastonetes	%	0	0
Segmentados	%	61,5	67,4
Eosinófilos	%	2,3	2,5
Basófilos	%	0,4	0
Monócitos	%	6,6	7,6
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	83	84
Ureia	mg/dL	22	25
Creatinina	mg/dL	0,70	0,70
Proteínas totais	g/dL	7,3	6,7
Albumina	g/dl	4,1	3,9
Bilirrubina total	mg/dL	0,50	0,30
Colesterol total	mg/dl	173	159
Triglicerídeos	mg/dl	66	71
TGO	U/L	14	14
TGP	U/L	12	15
Fosfatase alcalina	U/L	74	71
Gama gt	U/L	14	12
Ácido urico	mg/dL	5,2	5,3
URINA			
Densidade	-	1019	1021
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
Densidade	-	1019	1021
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 19 - AS190982F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 06/01/2018	PÓS-ESTUDO 02/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	$10^6/\text{mm}^3$	4,57	4,22
Linfocitos típicos	%	16,00	19,70
Hemoglobina	g/dL	13,6	12,3
Hematócrito	%	39,9	37,0
V.C.M	Micra ³	87,3	87,7
H.B.C.M	pg	29,8	29,1
C.H.B.C.M	%	34,1	33,2
RDW	%	12,4	12,5
Plaquetas	mm3	231.000	250.000
Leucocitos	$10^6/\text{mm}^3$	15.800	11.000
Bastonetes	%	1,00	0,00
Segmentados	%	76,00	72,00
Eosinófilos	%	2,00	0,70
Basófilos	%	0,00	0,00
Monócitos	%	5,00	7,60
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	79	74
Ureia	mg/dL	25	26
Creatinina	mg/dL	0,60	0,70
Proteínas totais	g/dL	6,8	6,6
Albumina	g/dl	4,0	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	1,2	0,9
Colesterol total	mg/dl	201	180
Triglicerídeos	mg/dl	100	63
TGO	U/L	12	12
TGP	U/L	12	9
Fosfatase alcalina	U/L	54	42
Gama gt	U/L	25	25
Ácido urico	mg/dL	3,3	3,4
URINA			
Densidade	-	1021	1020
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	6,5	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	1.000
Hemacias	ml	4.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 20 - BM081197F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	$10^6/\text{mm}^3$	4,67	4,44
Linfocitos típicos	%	33,40	32,20
Hemoglobina	g/dL	13,5	13,1
Hematócrito	%	41,1	39,1
V.C.M	Micra ³	88,0	88,1
H.B.C.M	pg	28,9	29,5
C.H.B.C.M	%	32,8	33,5
RDW	%	12,9	13,0
Plaquetas	mm3	256.000	313.000
Leucocitos	$10^6/\text{mm}^3$	7.700	6.700
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	59,20	59,90
Eosinófilos	%	0,60	1,30
Basófilos	%	0,50	0,00
Monócitos	%	6,30	6,60
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	80	86
Ureia	mg/dL	22	17
Creatinina	mg/dL	0,60	0,70
Proteínas totais	g/dL	7,0	7,5
Albumina	g/dl	4,2	4,5
Bilirrubina total	mg/dL	1,2	1,00
Colesterol total	mg/dl	146	136
Triglicerídeos	mg/dl	56	94
TGO	U/L	15	13
TGP	U/L	9	18
Fosfatase alcalina	U/L	71	71
Gama gt	U/L	20	19
Ácido urico	mg/dL	4,1	3,8
URINA			
Densidade	-	1028	1018
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,5	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	2.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 21 - NM251295F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,61	4,20
Linfocitos típicos	%	33,60	31,00
Hemoglobina	g/dL	13,1	11,8
Hematocrito	%	39,5	36,1
V.C.M	Micra ³	85,7	86,0
H.B.C.M	pg	28,4	28,1
C.H.B.C.M	%	33,2	32,7
RDW	%	13,5	13,6
Plaquetas	mm ³	291.000	336.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	9.300	9.400
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	52,40	55,00
Eosinófilos	%	7,00	5,50
Basófilos	%	0,50	0,30
Monócitos	%	6,50	8,20
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	75	82
Ureia	mg/dL	16	15
Creatinina	mg/dL	0,60	0,60
Proteínas totais	g/dL	7,0	6,8
Albumina	g/dl	4,2	4,1
Bilirrubina total	mg/dL	0,7	0,50
Colesterol total	mg/dl	157	127
Triglicerídeos	mg/dl	64	57
TGO	U/L	14	13
TGP	U/L	11	18
Fosfatase alcalina	U/L	77	63
Gama gt	U/L	24	21
Ácido urico	mg/dL	4,5	4,5
URINA			
Densidade	-	1017	1020
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	2.000	97.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 22 - TS021183F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 06/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,59	4,23
Linfocitos típicos	%	38,70	27,10
Hemoglobina	g/dL	13,8	12,6
Hematócrito	%	41,9	38,8
V.C.M	Micra ³	91,3	91,7
H.B.C.M	pg	30,1	29,8
C.H.B.C.M	%	32,9	32,5
RDW	%	14,4	14,0
Plaquetas	mm3	214.000	219.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	5.000	5.500
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	48,10	62,10
Eosinófilos	%	4,90	3,00
Basófilos	%	1,40	0,60
Monócitos	%	6,90	7,20
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	81	86
Ureia	mg/dL	22	36
Creatinina	mg/dL	0,70	0,70
Proteínas totais	g/dL	6,6	6,2
Albumina	g/dl	3,9	3,8
Bilirrubina total	mg/dL	0,5	0,40
Colesterol total	mg/dl	170	165
Triglicerídeos	mg/dl	76	52
TGO	U/L	14	15
TGP	U/L	11	18
Fosfatase alcalina	U/L	69	67
Gama gt	U/L	11	10
Ácido urico	mg/dL	4,5	4,7
URINA			
Densidade	-	1025	1018
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetônicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	3.000	8.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Cistos de Endolimax nana	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 23 - GR140599F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 31/01/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,05	3,90
Linfocitos típicos	%	30,60	23,20
Hemoglobina	g/dL	12,7	12,4
Hematócrito	%	38,4	36,6
V.C.M	Micra ³	94,8	93,8
H.B.C.M	pg	31,4	31,8
C.H.B.C.M	%	33,1	33,9
RDW	%	13,6	13,4
Plaquetas	mm3	238.000	239.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	7.200	7.100
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	60,10	67,10
Eosinófilos	%	0,40	1,40
Basófilos	%	0,90	0,00
Monócitos	%	8,00	8,30
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	75	83
Ureia	mg/dL	26	24
Creatinina	mg/dL	0,50	0,60
Proteínas totais	g/dL	6,5	7,1
Albumina	g/dl	4,1	4,4
Bilirrubina total	mg/dL	0,4	0,40
Colesterol total	mg/dl	120	121
Triglicerídeos	mg/dl	50	66
TGO	U/L	70	15
TGP	U/L	61	20
Fosfatase alcalina	U/L	49	54
Gama gt	U/L	13	12
Ácido urico	mg/dL	4.3	3.9
URINA			
Densidade	-	1027	1030
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	7,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	4.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 24 - PG070992F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 09/01/2018	PÓS-ESTUDO
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,66	
Linfocitos típicos	%	25,20	
Hemoglobina	g/dL	13,2	
Hematocrito	%	39,3	
V.C.M	Micra ³	84,3	
H.B.C.M	pg	28,3	
C.H.B.C.M	%	33,6	
RDW	%	14,4	
Plaquetas	mm3	219.000	
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	9.600	
Bastonetes	%	0,00	
Segmentados	%	53,90	
Eosinófilos	%	15,00	
Basófilos	%	0,00	
Monócitos	%	5,90	
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	74	
Ureia	mg/dL	32	
Creatinina	mg/dL	0,60	
Proteínas totais	g/dL	7,2	
Albumina	g/dl	4,2	
Bilirrubina total	mg/dL	0,9	
Colesterol total	mg/dl	123	
Triglicerídeos	mg/dl	54	
TGO	U/L	14	
TGP	U/L	12	
Fosfatase alcalina	U/L	46	
Gama gt	U/L	22	
Ácido urico	mg/dL	4,4	
URINA			
Densidade	-	1025	
Urobilinogenio	-	Normal	
Ph	-	5,5	
Proteínas	-	Negativo	
Glicose	-	Normal	
Corpos cetonicos	-	Negativo	
Leucocitos	ml	1.000	
Hemacias	ml	1.000	
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	

Participante 25 - VT030975F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 10/01/2018	PÓS-ESTUDO 17/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,65	4,07
Linfocitos típicos	%	22,50	33,50
Hemoglobina	g/dL	13,6	12,2
Hematócrito	%	40,7	35,8
V.C.M	Micra ³	87,5	88,0
H.B.C.M	pg	29,2	30,0
C.H.B.C.M	%	33,4	34,1
RDW	%	13,7	13,6
Plaquetas	mm ³	284.000	334.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	7.900	6.070
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	68,30	59,00
Eosinófilos	%	2,70	2,90
Basófilos	%	0,10	0,80
Monócitos	%	6,40	3,80
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	78	74
Ureia	mg/dL	29	24
Creatinina	mg/dL	0,70	0,70
Proteínas totais	g/dL	7,4	6,6
Albumina	g/dl	4,4	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	1,2	0,69
Colesterol total	mg/dl	210	185
Triglicerídeos	mg/dl	136	100
TGO	U/L	13	15
TGP	U/L	13	9
Fosfatase alcalina	U/L	52	49
Gama gt	U/L	22	19
Ácido urico	mg/dL	5,7	5,4
URINA			
Densidade	-	1010	1019
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	2.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 26 - SS250485F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 17/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	5,07	4,68
Linfocitos típicos	%	41,00	36,20
Hemoglobina	g/dL	13,2	12,3
Hematocrito	%	40,3	38,5
V.C.M	Micra ³	79,5	82,3
H.B.C.M	pg	26,0	26,3
C.H.B.C.M	%	32,8	31,9
RDW	%	14,4	14,0
Plaquetas	mm3	279.000	321.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	5.600	5.900
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	44,90	51,40
Eosinófilos	%	6,50	7,60
Basófilos	%	0,60	1,00
Monócitos	%	7,00	3,80
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	96	94
Ureia	mg/dL	24	18
Creatinina	mg/dL	0,60	0,70
Proteínas totais	g/dL	7,3	7,2
Albumina	g/dl	4,0	4,1
Bilirrubina total	mg/dL	0,5	0,45
Colesterol total	mg/dl	221	201
Triglicerídeos	mg/dl	102	115
TGO	U/L	13	13
TGP	U/L	9	7
Fosfatase alcalina	U/L	64	45
Gama gt	U/L	39	40
Ácido urico	mg/dL	4,0	4,6
URINA			
Densidade	-	1016	1026
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	3.000	17.000
Hemacias	ml	339.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 27 - MB130971F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	TRIAGEM (REP) 29/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO				
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,24		4,11
Linfocitos típicos	%	27,90		34,10
Hemoglobina	g/dL	11,5	12,3	11,4
Hematócrito	%	35,8	38,0	36,0
V.C.M	Micra ³	84,4		87,6
H.B.C.M	pg	27,1		27,7
C.H.B.C.M	%	32,1		31,7
RDW	%	15,1		14,0
Plaquetas	mm ³	293.000		344.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	10.100		7.360
Bastonetes	%	0,00		0,00
Segmentados	%	62,10		57,50
Eosinófilos	%	1,50		1,60
Basófilos	%	0,60		0,90
Monócitos	%	7,90		5,90
BIOQUÍMICO				
Glicose	mg/dl	74		83
Ureia	mg/dL	27		28
Creatinina	mg/dL	0,70		0,70
Proteínas totais	g/dL	6,8		7,1
Albumina	g/dl	3,8		4,4
Bilirrubina total	mg/dL	0,4		0,7
Colesterol total	mg/dl	217	178	203
Triglicerídeos	mg/dl	82		136
TGO	U/L	33		17
TGP	U/L	35		12
Fosfatase alcalina	U/L	84		68
Gama gt	U/L	107		30
Ácido urico	mg/dL	4,0		4,1
URINA				
Densidade	-	1019		1020
Urobilinogenio	-	Normal		Normal
Ph	-	5,5		5,5
Proteínas	-	Negativo		Negativo
Glicose	-	Normal		Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo		Negativo
Leucocitos	ml	1.000		1.000
Hemácias	ml	1.000		1.000
Hemácias	ml	1.000		1.000
PROTOPARASITOLÓGICO				
Protoparasitológico	-	Negativo		
SOROLOGIA				
Hiv	UI/L	Nao reagente		
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente		
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente		
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente		
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente		
β-HCG (para mulheres)				
BHCG	-	Negativo		Negativo

Participante 28 - CL290798F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 05/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,31	3,60
Linfocitos típicos	%	37,40	45,00
Hemoglobina	g/dL	13,1	11,1
Hematócrito	%	39,2	33,9
V.C.M	Micra ³	91,0	94,2
H.B.C.M	pg	30,4	30,8
C.H.B.C.M	%	33,4	32,7
RDW	%	13,6	13,4
Plaquetas	mm3	242.000	300.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	8.500	7.000
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	49,80	42,00
Eosinófilos	%	4,00	6,40
Basófilos	%	0,60	0,80
Monócitos	%	8,20	5,80
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	70	72
Ureia	mg/dL	22	16
Creatinina	mg/dL	0,50	0,60
Proteínas totais	g/dL	6,7	6,0
Albumina	g/dl	3,7	3,4
Bilirrubina total	mg/dL	0,4	0,3
Colesterol total	mg/dl	206	186
Triglicerídeos	mg/dl	133	114
TGO	U/L	15	13
TGP	U/L	8	7
Fosfatase alcalina	U/L	31	31
Gama gt	U/L	10	9
Ácido urico	mg/dL	4,3	4,8
URINA			
Densidade	-	1026	1021
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	5.000	23.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 29 - JG190382F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 08/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,50	3,93
Linfocitos típicos	%	22,50	25,40
Hemoglobina	g/dL	13,8	12,5
Hematocrito	%	41,2	35,3
V.C.M	Micra ³	91,6	89,8
H.B.C.M	pg	30,7	31,8
C.H.B.C.M	%	33,5	35,4
RDW	%	13,1	13,8
Plaquetas	mm ³	272.000	292.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	7.700	3.870
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	68,70	67,80
Eosinófilos	%	2,50	1,70
Basófilos	%	0,40	1,10
Monócitos	%	5,90	4,00
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	79	76
Ureia	mg/dL	15	19
Creatinina	mg/dL	0,70	0,70
Proteínas totais	g/dL	7,3	6,4
Albumina	g/dl	4,1	4,1
Bilirrubina total	mg/dL	0,6	0,5
Colesterol total	mg/dl	177	181
Triglicerídeos	mg/dl	62	68
TGO	U/L	17	14
TGP	U/L	18	13
Fosfatase alcalina	U/L	53	45
Gama gt	U/L	24	19
Ácido urico	mg/dL	4,0	4,2
URINA			
Densidade	-	1016	1015
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	6,0	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	+	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	3.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitologico	-	Negativo	
SEROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 30 - AS130469F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 20/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,56	4,31
Linfocitos típicos	%	28,80	30,70
Hemoglobina	g/dL	13,4	12,9
Hematocrito	%	41,0	39,3
V.C.M	Micra ³	89,9	91,2
H.B.C.M	pg	29,4	29,9
C.H.B.C.M	%	32,7	32,8
RDW	%	14,6	13,7
Plaquetas	mm3	242.000	310.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	7.700	6.610
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	48,50	46,90
Eosinófilos	%	16,80	17,10
Basófilos	%	1,90	1,00
Monócitos	%	4,00	4,30
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	77	78
Ureia	mg/dL	23	16
Creatinina	mg/dL	0,80	0,80
Proteínas totais	g/dL	7,2	7,0
Albumina	g/dl	4,2	4,2
Bilirrubina total	mg/dL	0,50	0,5
Colesterol total	mg/dl	162	179
Triglicerídeos	mg/dl	67	80
TGO	U/L	14	21
TGP	U/L	7	9
Fosfatase alcalina	U/L	51	53
Gama gt	U/L	18	19
Ácido urico	mg/dL	3,7	3,5
URINA			
Densidade	-	1019	1014
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	6,0	5,5
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	1.000	2.000
Hemacias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Cistos de Blastocystis hominis	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo

Participante 31 - AB240283F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 16/01/2018	TRIAGEM (REP) 31/01/2018	PÓS-ESTUDO 24/02/2018
HEMATOLÓGICO				
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,54		4,14
Linfocitos típicos	%	26,20		25,50
Hemoglobina	g/dL	11,7	13,1	11,3
Hematocrito	%	36,6	40,0	34,6
V.C.M	Micra ³	80,6		83,6
H.B.C.M	pg	25,8		27,3
C.H.B.C.M	%	32,0		32,7
RDW	%	15,0		16,2
Plaquetas	mm3	282.000		331.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	4.800		5.670
Bastonetes	%	0,00		0,00
Segmentados	%	65,80		64,80
Eosinófilos	%	2,10		4,10
Basófilos	%	0,30		0,50
Monócitos	%	5,60		5,10
BIOQUÍMICO				
Glicose	mg/dl	77		61
Ureia	mg/dL	24		34
Creatinina	mg/dL	0,70		0,70
Proteínas totais	g/dL	7,2		6,3
Albumina	g/dl	4,1		3,7
Bilirrubina total	mg/dL	0,6		0,26
Colesterol total	mg/dl	140		119
Triglicerídeos	mg/dl	57		56
TGO	U/L	17		17
TGP	U/L	7		9
Fosfatase alcalina	U/L	36		37
Gama gt	U/L	8		4
Ácido urico	mg/dL	3,7		2,6
URINA				
Densidade	-	1010		1018
Urobilinogenio	-	Normal		Normal
Ph	-	5,5		5,5
Proteínas	-	Negativo		Negativo
Glicose	-	Normal		Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo		Negativo
Leucocitos	ml	1.000		1.000
Hemacias	ml	1.000		1.000
PROTOPARASITOLÓGICO				
Protoparasitológico	-	Negativo		
SOROLOGIA				
Hiv	UI/L	Nao reagente		
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente		
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente		
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente		
β-HCG (para mulheres)				
BHCG	-	Negativo	Negativo	

Participante 32 - ST151194F

Parâmetro	Unidade	TRIAGEM 24/01/2018	PÓS-ESTUDO 15/02/2018
HEMATOLÓGICO			
Eritrocitos	10 ⁶ /mm ³	4,90	4,40
Linfocitos típicos	%	26,00	23,80
Hemoglobina	g/dL	13,8	12,5
Hematócrito	%	42,4	37,5
V.C.M	Micra ³	86,5	85,2
H.B.C.M	pg	28,2	28,4
C.H.B.C.M	%	32,5	33,3
RDW	%	13,7	13,4
Plaquetas	mm3	237.000	293.000
Leucocitos	10 ⁶ /mm ³	6.200	6.740
Bastonetes	%	0,00	0,00
Segmentados	%	64,00	69,80
Eosinófilos	%	1,00	1,60
Basófilos	%	0,00	0,50
Monócitos	%	9,00	4,30
BIOQUÍMICO			
Glicose	mg/dl	75	82
Ureia	mg/dL	26	20
Creatinina	mg/dL	0,70	0,60
Proteínas totais	g/dL	7,0	6,4
Albumina	g/dl	4,2	3,9
Bilirrubina total	mg/dL	0,50	0,3
Colesterol total	mg/dl	148	151
Triglicerídeos	mg/dl	91	147
TGO	U/L	15	18
TGP	U/L	12	18
Fosfatase alcalina	U/L	53	59
Gama gt	U/L	12	18
Ácido urico	mg/dL	6,3	4,9
URINA			
Densidade	-	1023	1019
Urobilinogenio	-	Normal	Normal
Ph	-	5,0	5,0
Proteínas	-	Negativo	Negativo
Glicose	-	Normal	Normal
Corpos cetonicos	-	Negativo	Negativo
Leucocitos	ml	5.000	12.000
Hemácias	ml	1.000	1.000
PROTOPARASITOLÓGICO			
Protoparasitológico	-	Negativo	
SOROLOGIA			
Hiv	UI/L	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbs)	-	Nao reagente	
Hepatite b (anti-hbc)	-	Nao reagente	
Hepatite c (anti-vhc)	-	Nao reagente	
β-HCG (para mulheres)			
BHCG	-	Negativo	Negativo