



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA DISTRIBUIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM
CIDADES DO CURIMATAÚ PARAIBANO**

HELENA EMANUELLY DA SILVA OLIVEIRA

**CUITÉ- PB
2018**

HELENA EMANUELLY DA SILVA OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA DISTRIBUIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM
CIDADES DO CURIMATAÚ PARAIBANO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

CUITÉ- PB

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB 15 - 256

O48a Oliveira, Helena Emanuely da Silva.

Avaliação da qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina distribuídos pelo Sistema Único de Saúde em cidades do Curimataú paraibano. / Helena Emanuely da Silva Oliveira. - Cuité: CES, 2018.

62 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Diabetes mellitus. 2. Metformina. 3. Sistema Único de Saúde. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.379-008.64

HELENA EMANUELLY DA SILVA OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA DISTRIBUIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM
CIDADES DO CURIMATAÚ PARAIBANO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado, como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovado em 01/03/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza /UFCG/CES
Orientadora

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano /UFCG/CES
Examinador

Prof.^a Me. Yonara Monique da Costa Oliveira /UFCG/CES
Examinadora

Dedico este trabalho a Deus que sempre iluminou o meu caminho e as pessoas que caminharam ao meu lado e me ajudaram para que eu chegasse até aqui e pudesse ver esse sonho se concretizando. Aos meus pais dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** pelo fôlego de vida e por seu amor infinito. Por ter me concedido saúde, força, coragem e disposição, tornando assim possível enfrentar todas as dificuldades e então almejar essa grande conquista.

Aos meus pais **Luís Gilberto de Oliveira** e **Marilene da Silva Oliveira** pelas orações em meu favor e por sempre cuidarem de mim com muito amor e dedicação, me inspirando a cada passo e escolha realizada.

Ao meu irmão **Albertan da Silva Oliveira** pela ajuda, companheirismo e por sempre se preocupar com meu bem-estar.

Ao meu irmão **Francisco Matias Neto** e minha cunhada **Laysa Souza de Barros Feitosa Matias** por todo carinho, amor, e por sempre se fazerem presentes apesar da distância.

A toda minha família por me ensinarem o significado de amor, união e cuidado. Por me mostrarem diversas vezes que onde estiverem meus tios, posso encontrar um pouco dos meus pais, e onde estiverem meus primos, posso encontrar verdadeiros irmãos.

A **Valdina Alves Teixeira da Costa, Duílís Alves Teixeira da Costa, Deibson Teixeira da Costa** e **Denise Teixeira da Costa** por estarem presentes desde a minha infância, contribuindo com o meu crescimento e compartilhando de muito cuidado, carinho e amor.

A **Joelton Cândido Cícero** por todo amor, carinho, paciência e compreensão que tem me dedicado. Agradeço pelo companheirismo e grande apoio que tem dado nessa reta final.

A minha orientadora, professora **Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza** que, com muita paciência e atenção, dedicou do seu valioso tempo para me orientar e auxiliar em cada passo deste trabalho.

Aos professores **Dr. Wellington Sabino Adriano** e **Me. Yonara Monique da Costa Oliveira** por aceitarem participar da banca avaliadora deste trabalho.

A todos os **professores do curso de Farmácia da UFCG/CES**, pela contribuição na minha vida acadêmica e por tanta influência na minha futura vida profissional. A todos que de uma forma especial contribuíram para a conclusão deste trabalho.

A todos os **funcionários do CES**, por manter sempre em condições confortáveis os blocos de aula, laboratórios, biblioteca e demais dependências do campus.

Obrigada a todos os amigos que tanto contribuíram para a conclusão desta etapa e para que eu me tornasse a Helena que sou hoje.

**“Mas esforçai-vos, e não desfaleçam as
vossas mãos; porque a vossa obra tem
uma recompensa.”
(II Crônicas 15:7)**

RESUMO

O diabetes *mellitus* é uma doença crônico-degenerativa considerada um dos problemas de saúde de maior magnitude, que consiste em uma disfunção metabólica caracterizada pela falta ou produção diminuída de insulina incapacitando o portador de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos, ocasionando uma hiperglicemia. O diabetes *mellitus* tipo 2 ocorre com maior frequência devido fatores como a obesidade estarem diretamente ligadas a problemas na excreção das células beta pancreáticas. Dentre os fármacos para o tratamento de diabetes tipo 2 a metformina se destaca como o mais utilizado devido a sua eficácia e poucos efeitos colaterais em comparação aos demais. Diante do exposto o Sistema Único de Saúde tenta amenizar os danos causados por essa doença através do oferecimento de programas de acompanhamento, assim como a disponibilidade de medicamentos gratuitos, ajudando no controle dos sintomas e riscos associados a essa doença. O objetivo deste trabalho é avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de metformina distribuídos no Sistema Único de Saúde (Farmácias básicas municipais e Farmácias privadas cadastradas no programa “Aqui tem farmácia popular”) em municípios do Curimataú Paraibano (Barra de Santa Rosa, Cuité, Damião, Nova Floresta e Sossego) por meios de testes preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Posteriormente a realização deste trabalho foi possível analisar que todas as amostras testadas foram aprovadas conforme as especificações para testes de peso médio, dureza, desintegração e doseamento. No entanto a realização do teste de dissolução foi observada que apenas a amostra B foi considerada reprovada por ficar fora dos padrões especificados. A uniformidade de produção foi mantida entre amostras dos mesmos fabricantes e diferentes lotes A e E. As amostras A, C, D e E por terem sido aprovadas em todos os testes, foram avaliados como medicamentos de boa qualidade.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes *mellitus*; Metformina; Qualidade; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

The diabetes *mellitus* is a chronic degenerative disease considered the most healthy problem that consists in a metabolic dysfunction characterized by the missing or the decrease of the production of insulin, making the people that are infected, do not have the good functions of their metabolism working, causing a hypoglycemia. The diabetes *mellitus* type 2 occurs with more frequency due the factors of obesity is connected with problems in the excretion of the pancreatic beta cell. Among the drugs, the treatment of the diabetes type 2, the metformina is the most commonly drug used, because of the efficiency and small collateral damages in comparison with the others drugs. Given the above the Sistema único de Saúde tries to decrease the damages caused by this disease offering accompaniment programs, as well as the availability of free drugs, helping to control the symptoms and risks associated with this disease. The objective of this work is evaluate the quality physicochemical of the pills of metformina given on the Sistema Único de Saúde (Bacis municipal drugstores and private drugstores indexed on the program “Aqui tem farmácia popular”) in cities of the Curimataú Paraibano (Barra de Santa Rosa, Cuité, Damião, Nova Floresta e Sossego) through tests that are indicated in Farmacopeia Brasileira 5^o edição. After the realization of this work, was possible to analyze that the entire tested sample was approved as the specifications of the tests of middle hardness weight, disintegration and dosing. However the realization of the dissolution test was observed that only the simple B was considered disapproved by being outside the specified patterns. Production uniformity was maintained between samples from the same manufacturers and different batches A and E. The simples A, C, D e E was approved in all the tests, and were evaluated as good drugs.

KEY-WORDS: Diabetes *mellitus*; Metformina; Quality; Sistema Único de Saúde.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estrutural do cloridrato de metformina	24
Figura 2 - Aspecto visual das amostras de comprimido de cloridrato de metformina 500 mg analisados	38
Figura 3 - Representação gráfica dos resultados dos ensaios de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg.	40
Figura 4 - Representação gráfica da curva padrão do cloridrato de metformina obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 232 nm.	44
Figura 5 - Aspecto visual da amostra B de cloridrato de metformina 500 mg ao final do teste de dissolução.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultado do Ensaio de Peso Médio (g) para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.	39
Tabela 2 - Resultado do Ensaio de Dureza (N) para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.	41
Tabela 3 - Resultado do Ensaio de Desintegração para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.	43
Tabela 4 - Resultado do Ensaio de Doseamento para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.	45
Tabela 5 - Resultado do Ensaio de Dissolução para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores indicativos de maior risco em indivíduos assintomáticos que apresentam maior risco de portar Diabetes <i>mellitus</i>	20
Quadro 2 - Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de Diabetes <i>mellitus</i> e seus estágios pré-clínicos	21
Quadro 3 - Condições clínicas recomendadas para tratamento imediato com insulina ...	23
Quadro 4 - Elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo SUS aos usuários portadores de Diabetes <i>mellitus</i>	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

DM – Diabetes *Mellitus*

DM1 – Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

UBS – Unidade Básica de Saúde

PSF – Programa Saúde da Família

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

CBAF – Componente Básico da Assistência Farmacêutica

SUS – Sistema Único de Saúde

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

mg/dL – Miligramas por decilitros

OMS – Organização Mundial de Saúde

IR – Insulina Regular

NPH – Protamina Neutra de Hagedorn

NPH – Neutral Protamine Hagedorn

pH – Potencial Hidrogeniônico

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

DMNID – Diabetes Mellitus não-insulino-dependentes

SOP – Síndrome do Ovário Policísticos

PNAF – Política Nacional de Assistência Farmacêutica

ESF – Estratégia de Saúde de Família

PFB – Programa Farmácia Básica

PFPB – Programa Farmácia Popular do Brasil

BPF – Boas Práticas de Fabricação

DCB – Denominação Comum Brasileira

DCI – Denominação Comum Internacional

mod – Modelo

mg – Miligrama

mL – Mililitros

m/v – Massa por volume

nm – Nanômetros

N – Newtons

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1 Diabetes <i>Mellitus</i>	18
3.2 Epidemiologia do Diabetes <i>Mellitus</i>	19
3.3 Diagnóstico e prevenção do Diabetes <i>Mellitus</i>	19
3.4 Tratamento do Diabetes <i>Mellitus</i>	22
3.4.1 Tratamento Farmacológico.....	23
3.4.1.1 Fármacos Hipoglicemiantes: Biguanidas - Cloridrato de Metformina.....	24
3.5 Diabetes <i>mellitus</i> no âmbito do SUS.....	25
3.5.1 Promoção, Prevenção e Tratamento	27
3.6 Medicamento de Referência, Genérico e Similar	29
3.7 Características de Qualidade.....	30
3.8 Controle de Qualidade em Medicamentos	31
3.9 Comprimidos - Via Oral de Administração de Medicamentos	31
3.10 Ensaio em Controle de Qualidade de Comprimidos.....	31
3.10.1 Determinação de Peso Médio	32
3.10.2 Teste de Dureza	32
3.10.3 Teste de Desintegração	32
3.10.4 Doseamento	32
3.10.5 Teste de Dissolução	33
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 Material	34
4.1.1 Amostras e Reagentes.....	34

4.1.2 Equipamentos e Acessórios	34
4.2 Métodos.....	35
4.2.1 Amostras	35
4.2.2 Determinação de Peso Médio	35
4.2.3 Teste de Dureza	35
4.2.4 Teste de Desintegração	36
4.2.5 Teste de Doseamento.....	36
4.2.6 Teste de Dissolução	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1 Avaliação de peso médio	38
5.2 Avaliação de dureza.....	41
5.3 Avaliação de desintegração.....	42
5.4 Avaliação de doseamento	44
5.5 Avaliação de dissolução.....	45
CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXOS	59
APÊNDICE	61

1 INTRODUÇÃO

Uma epidemia de diabetes *mellitus* (DM) está em curso. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. Quantificar o predomínio atual de DM e estimar o número de pessoas com diabetes no futuro é importante, pois possibilita planejar e alocar recursos de maneira racional. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

O DM inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Os tipos de DM mais comuns são o diabetes do tipo 1, o diabetes do tipo 2 e o diabetes gestacional. (SHPAKOV; DERKACH, 2013).

O Diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica que se caracteriza pela deficiência absoluta da secreção da insulina em virtude da destruição autoimune das células beta pancreáticas e é responsável por 5 a 10% dos casos de diabetes; mundialmente, o DM1 é uma das doenças mais prevalentes na infância e adolescência. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

O Diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) é a forma verificada em 90 a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. A resistência à insulina e o defeito na função das células beta estão presentes precocemente na fase pré-clínica da doença. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Nas últimas décadas, foi possível a identificação de numerosas variantes genéticas associadas o DM2, mas ainda uma grande proporção da hereditariedade permanece sem explicação. Entre os fatores ambientais associados estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

A metformina é um dos fármacos antidiabéticos orais, da classe das biguanidas, mais comumente prescritos no mundo e deve manter essa posição, apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vêm sendo introduzidos no mercado (BAILEY; TURNER, 2003).

Na rede pública de saúde no Brasil, a porta de entrada para o portador de DM é a Unidade Básica de Saúde (UBS), que está estruturada de acordo com o Programa Saúde da Família (PSF) em que o atendimento é prestado na UBS ou no domicílio pelos profissionais da saúde que compõem as Equipes de Saúde da Família. (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

O cloridrato de metformina encontra-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que compreende a seleção e a padronização de todos os medicamentos indicados para o atendimento das doenças e dos agravos no âmbito da saúde. Fazendo parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) do Sistema Único de Saúde (SUS) a metformina está disponível nas apresentações farmacêuticas de comprimidos de 500 mg e 850 mg (BRASIL, 2017).

Garantir a qualidade das diversas apresentações farmacêuticas é de grande importância, pois evita diferenças composicionais entre fabricantes ou entre lotes, que possam resultar em alterações do efeito terapêutico. O controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação no setor farmacêutico e é fundamental para garantir a qualidade dos medicamentos produzidos, assegurando a qualidade do produto antes de serem liberados para venda ou fornecimento. (BRASIL, 2010b).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de amostras de comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg disponibilizados de forma gratuita à população através de farmácias básicas e farmácias comunitárias cadastradas no programa “aqui tem farmácia popular” em cidades do Curimataú Paraibano (Barra de Santa Rosa, Cuité, Damião, Nova Floresta, Sossego), segundo parâmetros físico-químicos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar os testes físico-químicos necessários para garantir a qualidade dos comprimidos de cloridrato de metformina;
- Avaliar uniformidade de produção em amostra de diferentes lotes e mesmo fabricante;
- Avaliar o resultado dos testes segundo parâmetros farmacopeicos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Diabetes *Mellitus*

Diabetes *mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Os tipos de DM mais comuns são Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e o Diabetes Gestacional. (SHPAKOV; DERKACH, 2013).

O DM1 está presente em 5% a 10% dos casos, e resulta da destruição de células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, essa destruição de células beta é mediada por autoimunidade, porém, existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM1 (caracterizada pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA - Antígeno Leucocitário Humano). A taxa de destruição das células beta é variável, sendo, em geral, mais rápida entre as crianças. A forma lentamente progressiva ocorre em adultos, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Trata-se de uma doença de difícil controle, propensa a diversas complicações tanto agudas como crônicas. Dessa forma, após confirmação diagnóstica, faz-se necessário incorporar um tratamento rígido e permanente, a fim de balancear suprimento e demanda de insulina, ou seja, dieta alimentar adequada, prática controlada de atividade física e insulino terapia. (HOWE, et al., 2012).

O DM2 é a forma verificada em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. A resistência à insulina e o defeito na função das células beta estão presentes precocemente na fase pré-clínica da doença. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais associados estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. A maioria dos pacientes com esse tipo de DM apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, ocorrendo quando associada a outras condições, como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

O termo diabetes *mellitus* gestacional tem sido utilizado para definir qualquer nível de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. O aparecimento dessa patologia pode ser explicado pela elevação de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). (VIEIRA NETA, et al., 2014).

Na medida em que têm sido elucidados os processos de patogênese do diabetes, tanto em relação a marcadores genéticos como aos mecanismos de doença, tem crescido o número de tipos distintos de diabetes. (GROSS, et al., 2002).

3.2 Epidemiologia do Diabetes *Mellitus*

Uma epidemia do DM está em curso. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade e há crescente proporção de pessoas acometidas em grupos etários mais jovens, as quais coexistem com o problema que as doenças infecciosas ainda representam. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014).

O número de diabéticos está aumentando, sendo que o DM2 vem adquirindo características de epidemia, em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da progressiva prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM. Quantificar o predomínio atual de DM e estimar o número de pessoas com diabetes no futuro é importante, pois possibilita planejar e alocar recursos de maneira racional. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

3.3 Diagnóstico e prevenção do Diabetes *Mellitus*

O DM1 pode ocorrer em qualquer idade. Porém é mais comum ser diagnosticado na infância ou adolescência. No DM2 geralmente diagnosticada a partir dos 40 anos de idade, podendo ocorrer também em crianças e adolescentes. (MERCK SHARP; DOHME, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Uma considerável parte da população com diabetes não sabe que são portadores da doença, algumas vezes permanecendo não diagnosticados até que se manifestem sinais de complicações. Por isso, testes de rastreamento são indicados em indivíduos assintomáticos

que apresentem maior risco da doença, apesar de não haver ensaios clínicos que documentem o benefício resultante e a relação custo - efetividade ser questionável. Fatores indicativos de maior risco são listados a seguir (Quadro 1). (BRASIL, 2006).

Quadro 1. Fatores indicativos de maior risco em indivíduos assintomáticos que apresentam maior risco de portar Diabetes <i>mellitus</i>	
I.	Idade >45 anos
II.	Sobrepeso (Índice de Massa Corporal IMC >25)
III.	Obesidade central (cintura abdominal >102 cm para homens e >88 cm para mulheres, medida na altura das cristas ilíacas)
IV.	Antecedente familiar (mãe ou pai) de diabetes
V.	Hipertensão arterial (> 140/90 mmHg)
VI.	Colesterol HDL <35 mg/dL e/ou triglicérides >150 mg/dL
VII.	História de macrosomia ou diabetes gestacional
VIII.	Diagnóstico prévio de síndrome de ovários policísticos
IX.	Doença cardiovascular, cerebrovascular ou vascular periférica definida

Fonte: (BRASIL, 2006)

A influência da carga genética no desenvolvimento da doença é indiscutível. Todavia, a prevenção ou retardo do desenvolvimento do DM2 entre indivíduos portadores de fatores de risco possui um impacto relevante na qualidade de vida da população, com redução de custos em saúde pública com complicações decorrentes da evolução da doença. (SARTORELLI, et al., 2006). Por exemplo, mudanças de estilo de vida reduzem a incidência de diabetes. Essas mudanças visavam discreta redução de peso, manutenção do peso perdido, aumento da ingestão de fibras, restrição energética moderada, restrição de gorduras, especialmente as saturadas, e aumento de atividade física regular. Casos com alto risco de desenvolver diabetes, incluindo mulheres que tiveram diabetes gestacional, devem fazer investigação laboratorial periódica para avaliar sua regulação glicêmica. A caracterização do risco é feita de modo semelhante àquela feita para suspeita de diabetes assintomático. (BRASIL, 2006).

O diagnóstico de diabetes quase sempre é feito em pacientes que realizam exames rotineiros, pois na maioria dos casos a hiperglicemia é assintomática dificultando ou retardando sua identificação. (BEERS; BERKOW, 1999). Contudo, há evidências de que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, especialmente a partir de 45 anos de idade, é custo - efetivo e contribui para a redução da mortalidade e de morbidades. A hiperglicemia,

quando sintomática, pode vir acompanhada de sintomas como glicosúria, diurese osmótica que leva a desidratação, poliúria, polidipsia e perda de peso. Pode causar, também, visão borrada, fadiga, náusea e propensão a infecções. (LI, et al., 2010).

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia (Quadro 2). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016):

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dL. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições.
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia.
- Glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dL. O teste de tolerância a glicose deve ser efetuado com os cuidados preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), com coleta para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose.

Quadro 2. Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de Diabetes *mellitus* e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	≥ 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 h.
 **Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.
 ***Os sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.
 Nota: o diagnóstico do DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte: (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016)

Outra demanda de cuidado habitual modificado diz respeito à monitorização da glicemia. A monitorização glicêmica tem como objetivo determinar o nível de controle glicêmico adquirido pelo paciente, sendo a melhor opção na prevenção de complicações agudas (principalmente hipoglicemia) e, ao longo do tempo, na prevenção de complicações crônicas em decorrência do controle efetivo. (OKIDO, et al., 2017).

3.4 Tratamento do Diabetes *Mellitus*

O DM vem se tornando um dos principais problemas de saúde pública no Brasil. Há vários fatores que podem contribuir para a baixa adesão ao tratamento. (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

Os fatores fundamentais no tratamento e na prevenção do diabetes consistem, primordialmente, na utilização de uma dieta específica baseada na restrição de alimentos ricos em carboidratos, gorduras e proteínas, atividade física regular e no uso adequado de medicação. (BRASIL, 2002; CORREIA et al., 2014).

Verificou-se associação significativa entre a adesão ao tratamento não farmacológico e baixa renda, local de residência, conhecimento sobre complicações e motivação com o tratamento. (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

Na terapia nutricional de indivíduos com DM, deve-se considerar, em primeiro lugar, que eles necessitam dos mesmos nutrientes essenciais que a população em geral, contendo metas claras, que são: 1) alcançar níveis glicêmicos normais ou próximos da normalidade; 2) prevenir fatores de risco cardiovascular; 3) assegurar ingestão calórica adequada; 4) prevenir complicações agudas e crônicas do diabetes; e 5) melhorar a saúde geral do indivíduo. (FRANZ, et al., 1994; NOGUEIRA, et al., 2011).

A não adesão ao tratamento farmacológico é um problema multifatorial que pode ser caracterizado pela divergência entre a prescrição médica e o comportamento do paciente. (NICHOLS-ENGLISH; POIRIER; 2000).

O não cumprimento do tratamento medicamentoso é considerado um problema farmacoterapêutico. Este problema pode ter como consequência o agravamento da doença, uma vez que há falha no tratamento farmacológico. Além disso, pode-se ocasionar aumento de internações hospitalares e de custos assistenciais em saúde que poderiam ser evitados. (CIPOLLE; STRAND; MORLEY; 2004).

3.4.1 Tratamento Farmacológico

A insulina é indicada para todos os pacientes com DM1, bem como para pacientes com DM2 que são incapazes de alcançar controle glicêmico adequado através de exercício, dieta e hipoglicemiantes orais. A injeção de insulina tem vários efeitos: hipoglicemia, glicogênio, deposição, anticetogenese e hipofosfatemia. A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, mimetizando o que ocorre com a secreção fisiológica de insulina pelas células beta-pancreáticas em indivíduos não diabéticos. (RAW, 2006; VENANCIO, et al., 2013).

As insulinas disponíveis têm origem suína, bovino-suína (mista) e humana, além dos análogos e são classificadas de acordo com a farmacocinética em: de ação rápida, o único representante deste grupo é a Insulina Regular (IR); ultrarápida, representadas pelos análogos Lispro, Aspart e Glulisina; intermediária, que incluem a Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou isófana, a insulina exógena mais prescrita a diabéticos insulino-dependentes, e é também o composto insulínico mais barato disponível no mercado; lenta, que engloba a Ultralenta, a Glargina (insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana) e Detemir (análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme com ação longa). (RASSI; SILVA; 2006; VENANCIO, et al., 2013).

Nas seguintes condições clínicas é recomendado o tratamento imediato com insulina sem necessidade de passar pela etapa inicial com metformina (Quadro 3). (BRASIL, 2006).

Quadro 3. Condições clínicas recomendadas para tratamento imediato com insulina

- | |
|--|
| <p>I. Emagrecimento rápido e inexplicado</p> <p>II. Hiperglicemia grave (> 270 mg/dL), cetonúria e cetonemia</p> <p>III. Doença renal</p> <p>IV. Infecção</p> <p>V. Cirurgia</p> <p>VI. Fase aguda de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, pacientes criticamente enfermos</p> |
|--|

Fonte: (BRASIL, 2006)

Os antidiabéticos orais constituem a primeira escolha para o tratamento do DM2 não responsivo às medidas não farmacológicas isoladas, uma vez que promovem, com controle

glicêmico, redução na incidência de complicações, têm boa aceitação pelos pacientes e são fáceis de ser administrados. (MATOS; BRANCHTEIN, 2006).

Os antidiabéticos orais classificam-se de acordo com o seu mecanismo de ação em: 1) hipoglicemiantes orais propriamente ditos ou secretagogos, que incluem as sulfoniluréias e as metiglinidas, que estimulam as células β e aumenta a insulinemia; 2) sensibilizadores da ação da insulina: tiazolidinodionas, os quais possuem ação periférica melhorando a ação insulínica e a captação de glicose pelas células; 3) redutores da neoglicogênese: biguanidinas, os quais reduzem a glicemia principalmente pela redução da formação de glicose hepática; 4) redutores da velocidade de absorção de glicídeos: inibidores da α -glicosidase, os quais retardam a absorção de carboidratos, fazendo diminuir a glicemia pós-prandial. (ARAUJO; BRITTO, CRUZ, 2000; MATHEUS et al., 2006; RAMALHO; LIMA, 2006)

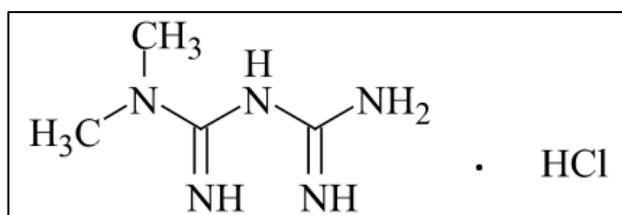
3.4.1.1 Fármacos Hipoglicemiantes: Biguanidas - Cloridrato de Metformina

As biguanidas exercem diversas ações bioquímicas. Elas: 1) Reduzem a produção hepática de glicose (gliconeogênese), a qual se encontra marcadamente aumentada no DM2; 2) Aumentam a captação e a utilização de glicose no músculo esquelético (reduzem a resistência à insulina); 3) Reduzem a absorção de carboidratos; 4) Aumentam a oxidação de ácidos graxos; 5) Reduzem os níveis circulantes de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL). (RANG, DALE, 2011).

Um dos fármacos antidiabéticos orais, da classe das biguanidas, menos tóxicos e mais comumente prescritos no mundo é a metformina e deve manter essa posição apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vêm sendo introduzidos no mercado. (BAILEY; TURNER, 2003).

A metformina, com fórmula molecular $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ (Figura 1), é uma dimetilbiguanida, quimicamente, N,N-dimetilbiguanida, derivada da guanidina. É um pó branco, cristalino, que é quase inodoro possuindo sabor amargo e propriedades higroscópicas. (BRASIL, 2010b).

Figura 1- Fórmula estrutural do cloridrato de metformina.



Fonte: (FARMACOPEIA BRASILEIRA 2010b)

É um medicamento administrado por via oral utilizado para reduzir as concentrações de glicose sanguínea em pacientes com Diabetes *mellitus* não-insulino-dependentes (DMNID). Ela melhora a sensibilidade à insulina e, portanto, diminui a resistência a esse hormônio que é prevalente no DMNID. A eficácia do controle glicêmico atingido com o uso da metformina é semelhante ao obtido com as sulfoniluréias (fármacos que promovem a liberação de insulina a partir das células beta do pâncreas), embora seus modos de ação sejam diferentes. (BAILEY; TURNER, 2003).

A metformina é indicada a pacientes cuja hiperglicemia está relacionada com uma ação ineficaz da insulina, ou seja, a uma síndrome de resistência insulínica. Como se trata de um agente poupador de insulina, que não aumenta o peso corporal, é particularmente indicada como primeira escolha no tratamento do indivíduo obeso com DM2, ajudando a reduzir o colesterol LDL e triglicérides, evitando complicações cardiovasculares, mas também pode ser utilizadas em pacientes não obesos. Seu emprego se estende a outras situações patológicas, a saber: síndrome metabólica, Síndrome do Ovário Policístico (SOP), hirsutismo, e também utilizada como regulador do ciclo menstrual. (DOWLING et al., 2011; LOPES, et al., 2012; RAMOS, et al., 2014).

Quando prescritos adequadamente, a metformina provoca poucos efeitos adversos (o mais comum é a indisposição gastrointestinal) e está associado a um baixo risco de hipoglicemia. Acidose láctica (uma acumulação de lactato no sangue) pode ser uma séria preocupação em overdose e quando é receitado para pessoas com contraindicações. Cita-se também o gosto metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia, os quais, geralmente, são autolimitados e tendem a se resolver com a continuação do tratamento. Uma estratégia para reduzir a ocorrência desses efeitos é a ingestão do medicamento com refeições e a elevação da dose gradual, a cada sete dias, de acordo com os níveis glicêmicos e até se alcançar as metas terapêuticas. (MILECH; OLIVEIRA, 2004; RAMOS, et al., 2014).

É contraindicado à pacientes com hipersensibilidade à metformina ou a qualquer dos excipientes, insuficiência hepática, renal, pulmonar, cardíaca, acidose grave, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo, após cirurgia eletiva de grande porte. (RAMOS, et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

3.5 Diabetes *mellitus* no âmbito do SUS

A Constituição Federal, base legal maior do SUS determina que a saúde seja garantida enquanto um direito universal dos cidadãos e dever do Estado. O acesso aos serviços de saúde, nos seus diferentes níveis de complexidade, deve ser garantido sob a responsabilidade de Municípios, Estados, Distrito Federal e União, tendo o setor privado um papel complementar (PEREIRA, 2013).

No Brasil o SUS é apontado como uma grande conquista da sociedade, tendo em vista o seu caráter de política estatal que promoveu ampla inclusão social. (VIEIRA, 2010).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) tem como principal propósito o de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. (BRASIL, 1998b).

A política de saúde brasileira, principalmente a partir da instituição do SUS, tem adotado medidas governamentais que garantam que a PNM e o acesso racional aos medicamentos essenciais não sejam vistas enquanto ações paralelas às da saúde e sim como preceitos fundamentais na garantia da população às ações de promoção, proteção e recuperação da mesma. Tendo como base a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (PEREIRA, 2013).

Com a RENAME, elaborada a partir de critérios transparentes e cientificamente respaldados, a Assistência Farmacêutica dá importante contribuição para viabilizar o direito de acesso à saúde à população brasileira. (BRASIL, 2017).

A RENAME é um instrumento básico de racionalização no âmbito do SUS, com atualização contínua, representa medida indispensável haja vista que a seleção baseia-se nas prioridades nacionais de saúde, bem como na segurança, na eficácia terapêutica comprovada, na qualidade e na disponibilidade dos produtos. (BRASIL, 1998b).

Desde a década de 1970, a OMS recomenda que os governos adotem listas de medicamentos essenciais como política fundamental para a garantia de acesso das populações a medicamentos seguros, eficazes e custo-efetivos, voltados ao atendimento de suas doenças mais prevalentes e que estejam disponíveis em quantidades adequadas. (VIEIRA, 2010).

O Componente Básico da Assistência Farmacêutica é constituído por uma relação de medicamentos e insumos farmacêuticos, voltados aos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica presentes na RENAME. (BRASIL, 2017).

A Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007 define o elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo SUS, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de DM (Quadro 4).

Quadro 4. Elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo SUS aos usuários portadores de Diabetes <i>mellitus</i>	
MEDICAMENTOS	Glibenclamida 5 mg comprimido
	Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg comprimido
	Glicazida 80 mg comprimido
	Insulina humana NPH - suspensão injetável 100 UI/mL
	Insulina humana regular - suspensão injetável 100 UI/mL
INSUMOS	Seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina
	Tiras reagentes de medida de glicemia capilar
	Lancetas para punção digital

Fonte: (BRASIL, 2007)

3.5.1 Promoção, Prevenção e Tratamento

Considerando a elevada carga de morbidade e mortalidade associada, a prevenção do diabetes e de suas complicações é hoje prioridade de saúde pública. Na atenção básica, ela pode ser efetuada por meio da prevenção de fatores de risco para diabetes como sedentarismo, obesidade e hábitos alimentares não saudáveis; da identificação e tratamento de indivíduos de alto risco para diabetes (prevenção primária); da identificação de casos não diagnosticados de diabetes (prevenção secundária) para tratamento; e intensificação do controle de pacientes já diagnosticados visando prevenir complicações agudas e crônicas (prevenção terciária). (BRASIL, 2006).

A adesão ao tratamento em pacientes crônicos representa a extensão no qual o comportamento da pessoa coincide com o aconselhamento dado pelo profissional de saúde, contemplando três estágios: 1) concordância, no qual o indivíduo, inicialmente, concorda com o tratamento, seguindo as recomendações dadas pelos profissionais da saúde. Existe, frequentemente, uma boa supervisão, assim como uma elevada eficácia do tratamento; 2) adesão, fase de transição entre os cuidados prestados pelos profissionais de saúde e o autocuidado, no qual, com uma vigilância limitada, o doente continua com o seu tratamento, o

que implica uma grande participação e controle da sua parte; 3) manutenção, quando, já sem vigilância (ou vigilância limitada), o doente incorpora o tratamento no seu estilo de vida, possuindo um determinado nível de autocontrole sobre os novos comportamentos. (SOARES, et al., 1997).

O profissional da saúde tem um papel importante no processo de adesão ao tratamento, já que atua como agente facilitador e mobilizador através da conscientização, mudança de comportamento e desenvolvimento da capacidade e habilidade do indivíduo para o autocuidado, adequando seus conhecimentos e experiências a prática clínica e a realidade do paciente. (TAKAYANAGUI; GUIMARÃES, 2002).

Frente à crise vivida no setor saúde, o Ministério da Saúde, em 1994, implantou o Programa de Saúde da Família (PSF), com o objetivo de promover a reorganização da prática assistencial a partir da atenção básica, em substituição ao modelo tradicional de assistência, orientado para a cura de doenças (modelo curativo). Assim sendo, o PSF pretendia promover a saúde através de ações básicas que possibilitam a incorporação de ações programáticas de forma mais abrangente. A dinâmica proposta por esse programa é centrada na promoção da qualidade de vida e intervenção nos fatores que a colocam em risco e permite a identificação mais acurada e um melhor acompanhamento dos indivíduos diabéticos (BRASIL, 2000). O Ministério da Saúde reestruturou o PSF, tornando-o mais abrangente e transformando-o em Estratégia Saúde de Família (ESF).

Para o DM estão previstas medidas preventivas e de promoção da saúde, como ações educativas sobre condições de risco, apoio para prevenção de complicações, diagnóstico de casos, cadastramento de portadores, busca ativa de casos, tratamento dos doentes, monitorização dos níveis de glicose sanguínea e diagnóstico precoce de complicações, primeiro atendimento de urgência, e encaminhamento de casos. Essas ações são desenvolvidas na rede de atenção básica do SUS (BRASIL, 2005b) e são atividades em que o profissional farmacêutico, com seus conhecimentos técnico-científicos, pode atuar no cuidado através do seguimento farmacoterapêutico.

As ações de saúde implementadas pelas equipes da Saúde da Família têm possibilitado incrementar novas relações entre profissionais de saúde, famílias e comunidades, pautadas no estabelecimento de vínculo e na criação de laços de compromisso e de corresponsabilidade entre os profissionais de saúde e a população, o que facilita a identificação e o atendimento dos problemas de saúde da comunidade, como a falta de adesão ao tratamento em DM. (BRASIL, 2011).

Em 1997, o governo brasileiro lançou um programa de distribuição gratuita de medicamentos essenciais denominado Programa Farmácia Básica (PFB) com o objetivo de possibilitar o acesso da população a estes medicamentos na atenção primária de saúde. (COSENDEY, et al., 2000).

Os medicamentos proposto para a composição do PFB voltou-se para o tratamento das afecções e doenças de maior ocorrência ao nível da atenção primária à saúde. (BRASIL, 1998a).

O elenco de referência do programa é extraído da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e os valores per capita anuais que devem ser alocados pelas esferas de governo foram definidos em norma do Ministério da Saúde. (VIEIRA, 2010).

O Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB), criado em 2004, tem como objetivo ampliar o acesso da população a medicamentos considerados essenciais, garantindo a universalidade do acesso, com foco nos usuários do sistema privado de saúde que porventura não conseguissem adquirir seus medicamentos. Objetiva também diminuir o impacto causado pelos gastos com medicamentos no orçamento familiar, os quais apareciam em quarto lugar. (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005a).

Ainda na perspectiva de ampliação do acesso a medicamentos essenciais no Brasil, houve a expansão do programa em 2006 com a criação do “Aqui Tem Farmácia Popular” através de convênios com farmácias e drogarias da rede privada. O credenciamento desses estabelecimentos se dá através da manifestação do interesse dos empresários do setor, sendo aprovadas aquelas empresas que cumpram as determinações previstas na portaria que rege o programa. (PEREIRA, 2013).

Os medicamentos que o PFPB disponibiliza constam na RENAME e são dispensados a preço de custo em farmácias e drogarias parceiras da rede privada. O mecanismo utilizado é o de copagamento, onde o governo federal pode subsidiar até 90% do preço do medicamento, de forma que o cidadão complementa a diferença desse valor. (VIEIRA, 2010).

A partir de fevereiro de 2011, os medicamentos indicados para o tratamento da hipertensão e do diabetes constantes do elenco das duas versões do programa passaram a ser dispensados sem custos para o usuário. Essa ação ampliou consideravelmente o número de atendimentos realizados no programa, quando comparado com o ano anterior. (PEREIRA, 2013).

3.6 Medicamento de Referência, Genérico e Similar

O medicamento de referência é o medicamento inovador cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto, com eficácia, segurança e qualidade comprovadas através de ensaios clínicos. (STORPIRTIS, et al., 1999).

Genérico é o medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com esse intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI). (BRASIL, 2010a).

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal, responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (BRASIL, 2010a).

3.7 Características de Qualidade

A qualidade para medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também, legal, ético e moral. Assim, enquanto a qualidade para muitos produtos é uma questão de competitividade, no campo da saúde deve ser obrigatoriedade atendida e o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis, pode ter sérias implicações. (GIL, et al., 2007).

A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública. (LINSBINSKI; MUSIS; MACHADO, 2008; GIL, et al., 2007; PEIXOTO, et al., 2005).

Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como a utilização de matérias-primas e material de acondicionamento de má qualidade ou incompatíveis, a adoção de processos de fabricação inadequados, a inobservância das Boas Práticas de Fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar sua estabilidade. (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

3.8 Controle de Qualidade em Medicamentos

O controle de qualidade é um requisito das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e deve ser cumprido em todas as etapas de produção do medicamento, com a finalidade de evitar falhas e detectar desvios da qualidade do produto capazes de implicar em riscos ao paciente, já que podem levar a ineficácia, aumento de toxicidade e até a morte. (NUNAN; GOMES; REIS, 2003).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações afim de, verificar se o produto está em conformidade com as especificações das farmacopeias. De acordo com a monografia oficial do produto, existem testes para a garantia da qualidade do produto em questão. (LINSBINSKI; MUSIS; MACHADO, 2008).

3.9 Comprimidos - Via Oral de Administração de Medicamentos

A via oral constitui a rota mais empregada para administração dos medicamentos buscando efeito sistêmico. Os fármacos são administrados por essa via numa grande variedade farmacêutica, sendo as mais conhecidas os comprimidos, cápsulas, suspensões e soluções. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Comprimidos é a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentarem marcações na superfície e ser revestido ou não. (BRASIL, 2010c).

Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa, brilhante e destituída de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

3.10 Ensaios em Controle de Qualidade de Comprimidos

Os ensaios em controle de qualidade de comprimidos são responsáveis por garantir a qualidade final do medicamento produzido, sendo eles: Determinação de peso médio, teste de dureza, teste de desintegração, teste de doseamento e teste de dissolução. (BRASIL, 2010c).

3.10.1 Determinação de Peso Médio

A determinação de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, este teste pode indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos. (BRUM, et al., 2012).

3.10.2 Teste de Dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N). (BRASIL, 2010c).

3.10.3 Teste de Desintegração

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade permaneça na tela metálica do aparelho de desintegração. (BRUM, et al., 2012).

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. (PEIXOTO, et al., 2005).

3.10.4 Doseamento

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na

formulação a ser administrada no organismo. Uma dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e da ineficácia terapêutica. Efeitos relativos à sobredosagem ou subdosagem podem ser extremamente prejudiciais ao paciente, que já se encontra debilitado pela doença. (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2006).

3.10.5 Teste de Dissolução

A determinação do tempo de dissolução é de extrema importância na avaliação da qualidade de formas farmacêuticas sólidas, pois o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido. A velocidade e a extensão de dissolução do fármaco são influenciadas por várias características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, tempos de mistura, uniformidade e umidade dos pós e grânulos. (LIMA, et al., 2005).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Amostras e Reagentes

As amostras tratam-se de comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg de diferentes indústrias farmacêuticas distribuídos em Farmácias Básicas e Farmácias comunitárias pelo programa “Aqui tem farmácia popular”. As mesmas foram adquiridas em farmácias pertencentes a cinco cidades do Curimataú Paraibano (Barra de Santa Rosa, Cuité, Damião, Nova Floresta, Sossego). Já os reagentes utilizados foram: Água destilada e tampão fosfato de potássio pH= 6,8.

4.1.2 Equipamentos e Acessórios

- ✓ Balança analítica Marte, mod. AY220;
- ✓ Estufa de secagem e esterilização, Biopar®;
- ✓ Desintegrador de cápsulas e comprimidos Nova Ética®, mod. 300-1;
- ✓ Dissolutor de cápsulas e comprimidos Nova Ética®, mod. 299-1;
- ✓ Durômetro Nova Ética®, mod. 298-DGP;
- ✓ Espectrofotômetro UV-Vis Biospectro SP-220;
- ✓ Agitador automático;
- ✓ Barra magnética;
- ✓ Termômetro;
- ✓ Espátula;
- ✓ Papel filtro;
- ✓ Pinça;
- ✓ Pipetas automáticas, Digipet®;
- ✓ Vidrarias diversas (bastões de vidro, balão volumétrico, béqueres, erlenmeyers, pipeta graduada, proveta graduada, tubos de ensaio, vidro de relógio);
- ✓ Ponteiras;
- ✓ Pissetas com álcool a 70%.

4.2 Métodos

4.2.1 Amostras

Foi utilizada uma amostra (com quantidades suficientes para realização dos ensaios em controle de qualidade) de comprimidos revestidos de cloridrato de metformina 500 mg para cada cidade. Nas cidades Damião e Sossego as amostras foram coletadas na farmácia básica. Em Barra de Santa Rosa, Cuité e Nova Floresta a metformina não era disponibilizada na farmácia básica e suas amostras foram adquiridas nas farmácias privadas que fazem parte do programa “Aqui em farmácia popular”. As cinco amostras foram identificadas como A, B, C, D, E de acordo com a ordem alfabética das cidades que foram coletadas. A amostra C foi representada por um similar equivalente e as demais por genéricos de diferentes fabricantes. Porém as amostras A e E coincidiram os fabricantes, mas diferiram nos lotes.

Todos os métodos aqui descritos foram realizados conforme preconizado pela 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

4.2.2 Determinação de Peso Médio

Inicialmente foi medida a massa de 20 comprimidos da amostragem e a pesagem individualmente em balança analítica. Logo em seguida após a pesagem individual foi realizado os cálculos para determinar o peso médio, esse resultado foi obtido através da soma de cada valor obtido da massa dos comprimidos dividido pelo número de comprimidos utilizados da amostra (20). Posteriormente com o valor obtido foi realizado cálculos estatísticos para determinar desvio padrão e coeficiente de variação. Foi tolerado não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

4.2.3 Teste de Dureza

Inicialmente foram utilizados 10 comprimidos da amostra e fez-se a eliminação de qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, submetendo-os à ação do aparelho que mede a força necessária para esmagá-lo (durômetro), obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de

ranhura e gravação). O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações. As amostras são aceitas com resultados acima de 30 N.

4.2.4 Teste de Desintegração

Foram utilizados 6 comprimidos de cada amostra, colocados individualmente em um tubo da cesta, em seguida adicionado um disco a cada tubo e o aparelho foi acionado, movimentando verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico. A água do aparelho serviu como líquido de imersão e foi mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ficando em observação por 30 minutos. Após esse período todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados.

4.2.5 Teste de Doseamento

Primeiramente foi pesado e pulverizado 20 comprimidos, em seguida foi transferida a quantidade do pó equivalente a 100 mg de cloridrato de metformina para balão volumétrico de 100 mL e adicionado 70 mL de água. Agitou-se, mecanicamente, por 15 minutos, completou-se o volume com o mesmo solvente e filtrou-se. Logo após foi transferido 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 10 mL e completado o volume com água. Foram realizadas diluições sucessivas até concentração de 0,001% (m/v – massa por volume), utilizando água como solvente. A solução padrão foi preparada nas mesmas condições. Por fim foram medidas as absorvâncias das soluções em 232 nm, utilizando-se água para ajuste do zero, e calculado a quantidade de $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl}$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Este teste foi feito em triplicata para cada amostragem. Ao final no teste o fármaco deve apresentar teor de no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade declarada no rótulo.

4.2.6 Teste de Dissolução

Foi utilizado um comprimido por vez, da amostragem, ao o equipamento do tipo cesta com 900 mL de tampão fosfato com pH 6,8 à temperatura de $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Foi aplicada uma velocidade de 100 rotações por minuto por 45 minutos. Após passados 45 minutos, foram retirados para análise alíquotas de 10 mL da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto de cada meio onde estavam as amostras. Em seguida as amostras foram filtradas, diluídas em água até concentração de 0,001% (m/v), e tiveram suas

absorbâncias medidas em um espectrofotômetro em comprimento de onda de 232 nm, utilizando-se água para ajuste do zero. Este teste foi feito em triplicata para cada amostragem. A quantidade de ativo dissolvida no meio foi calculada comparando-se as leituras obtidas com a da solução padrão de metformina na concentração de 0,001% (m/v), preparada com o mesmo solvente. O resultado foi expresso em quantidade da porcentagem declarada no rótulo. A amostra não pode apresentar um valor inferior a 75% da quantidade declarada de cloridrato de metformina, dissolvida no período de 45 minutos.

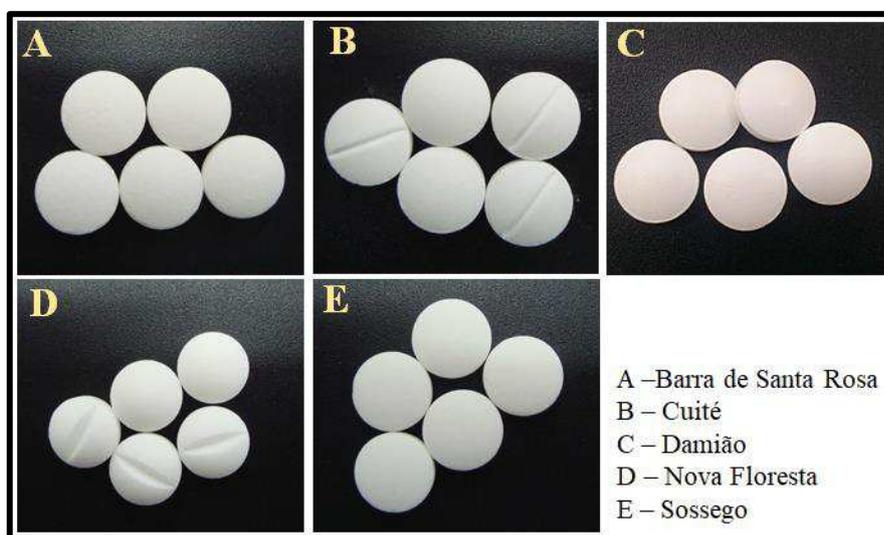
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a avaliação da qualidade dos comprimidos revestidos de cloridrato de metformina 500 mg distribuídos pelo SUS foram realizados testes físico-químicos de peso médio, dureza, desintegração, doseamento e dissolução.

Devido à entrega gratuita desse medicamento para diabetes em farmácias privadas, foi observado que nas cidades de Barra de Santa Rosa, Cuité e Nova Floresta as farmácias básicas decidiram diminuir os gastos com a aquisição deste medicamento devido à existência do PFPB.

Em relação à análise visual e macroscópica (Figura 2) quanto ao estado dos comprimidos e suas características organolépticas, todas as amostras estavam em conformidade, sem apresentar deformidades e rachaduras. Todas as amostras apresentaram tamanho, forma, espessura, revestimento e coloração uniforme, possuindo aspectos agradável e aparentemente isentos de impurezas ou contaminação visível.

Figura 2: Aspecto visual das amostras de comprimido de cloridrato de metformina 500 mg analisados



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2017

5.1 Avaliação de peso médio

Para o teste de determinação de peso médio, os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 1 e na Figura 3 que demonstra o comportamento das amostras dentro dos limites de aceitação das mesmas. Segundo a metodologia preconizada na Farmacopeia

Brasileira (2010) para comprimidos de cloridrato de metformina de 500 mg, é aceitável até duas unidades fora do limite de variação de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio, sendo que nenhuma das unidades poderá estar acima ou abaixo do dobro desse limite.

Tabela 1: Resultado do Ensaio de Peso Médio (g) para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.

Amostras	Peso Médio (g)	DPR* (%)	Resultado
A	0,5955	1,6286	Aprovado
B	0,6453	0,6124	Aprovado
C	0,5506	2,3257	Aprovado
D	0,5269	0,9387	Aprovado
E	0,5913	1,3425	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Existem diferenças de peso médio entre as amostras, mas verifica-se que a distribuição de peso nas unidades não são totalmente uniformes, já que o DPR (Desvio Padrão Relativo) obtidos variam entre 0,6124% e 2,3257%, sendo respectivamente a amostra B representando uma menor diferença na distribuição de peso entre as unidades e maior controle de massa durante a sua produção, e amostra C apresentando uma maior diferença em relação ao peso e menor controle de massa.

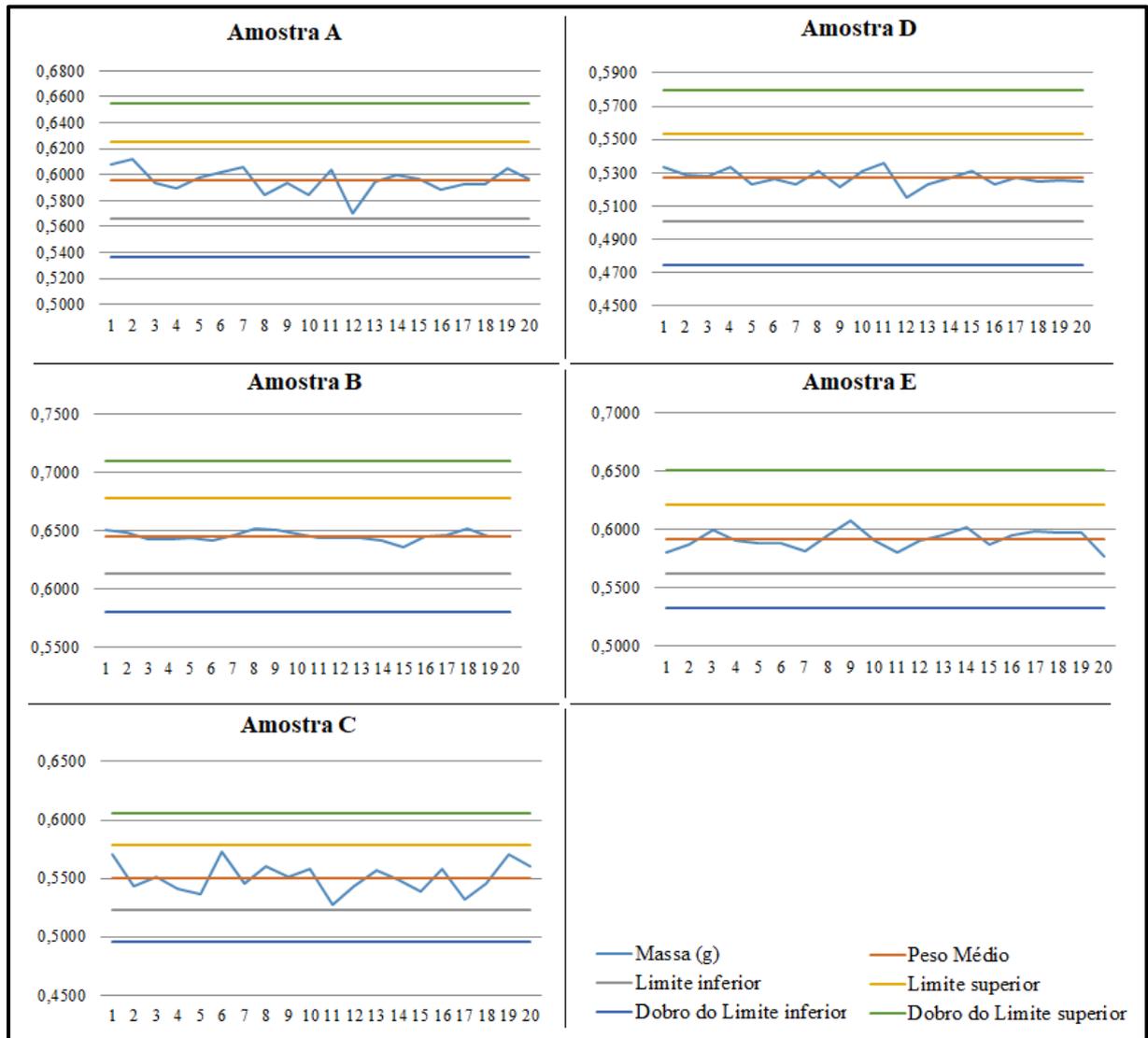
Podemos observar que existe uma uniformidade de produção, em relação ao peso médio, havendo pouca variação de resultados em diferentes lotes de um mesmo fabricante, representados pelas amostras A e E.

O ensaio de peso médio permite a análise da existência de homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Os comprimidos que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativos diferentes do especificado do compêndio oficial nacional. (BUZZI, et al., 2006). As amostras analisadas, apesar das variações no peso médio demonstrado no DPR, apresentam variante de acordo com o padrão de aceitabilidade, mostrando uma boa homogeneidade entre as unidades.

O resultado obtido vai ao encontro de um estudo que avaliou a qualidade de comprimidos de Ibuprofeno 300 mg, verificando que a distribuição de peso das unidades variaram de acordo com os resultados obtidos pelo DPR, porém todas amostras ficaram

dentro dos limites de aprovação. Apontando que essa variação ocorre na produção de comprimidos independentes do seu princípio ativo. (SILVA, et al., 2014).

Figura 3: Representação gráfica dos resultados dos ensaios de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

As amostras analisadas se encontram dentro dos padrões especificados, uma vez que apresentaram todos os pontos dentro dos limites inferior e superior, estando assim aprovadas no teste. Resultados semelhantes foram observados no estudo feito por Macêdo, 2015, quando avaliada a qualidade dos comprimidos de Enalapril disponíveis na farmácia básica do

município de Cuité-PB, onde nenhuma amostra do medicamento disponibilizado pelo SUS ultrapassou os limites inferior e superior.

Todos os resultados encontrados estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira. O que demonstra que o processo de fabricação, no quesito peso médio encontra-se adequado sugerindo que houve correto preenchimento da matriz e regulagem dos punções superior e inferior (MOISÉS, 2006).

5.2 Avaliação de dureza

A dureza é uma característica física muito significativa para comprimidos, pois garante a integridade desta forma farmacêutica, permitindo que os comprimidos suportem choques mecânicos decorrentes dos processos de produção, armazenamento, transporte e manuseio pelo paciente (FERREIRA, et al., 2011; CLETO, 2012).

Os resultados obtidos no teste de dureza (Tabela 2) mostra que os comprimidos apresentaram um valor médio de resistências que variaram entre 104,6 N a 220,6 N, sendo eles A o que apresenta menor resistência e D o que apresenta maior resistência.

Tabela 2: Resultado do Ensaio de Dureza (N) para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.

Unidade	A	B	C	D	E
1°	115,5	88,0	221,5	201,5	134,5
2°	108,5	78,5	208,5	224,0	141,5
3°	100,5	96,0	221,5	216,0	126,0
4°	111,0	123,0	210,0	172,0	150,0
5°	100,0	117,5	215,0	253,5	150,0
6°	97,0	135,5	197,5	267,5	173,0
7°	103,0	105,5	194,0	212,0	142,0
8°	103,0	128,0	201,5	186,5	133,0
9°	77,5	72,0	204,5	257,5	133,5
10°	129,5	119,5	223,0	215,5	135,5
Média (N)	104,6	106,4	209,7	220,6	141,9
DPR* (%)	12,8730	20,5363	4,9624	14,0663	9,3872

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Os comprimidos foram avaliados em suas embalagens primárias e foi observado que não houve ruptura ou quebra e esse estado também se manteve após a retirada dos comprimidos do blíster. Estas características indicaram que as amostras apresentaram dureza adequada, pois quanto maior o seu valor, menor a chance dos comprimidos sofrerem rupturas e desgastes (LAMOLHA, et al., 2012; BRASIL, 2010b). Embora um elevado grau de dureza traga benefícios, se esta for muito alta, poderá influenciar na desintegração e dissolução dos comprimidos, o que comprometerá a biodisponibilidade do fármaco (ROCHA, 2013).

O estudo apresentou valores de DPR de dureza que variaram de 4,9624% a 20,5363%. Essa variação, assim como a presença dos altos valores, também foi encontrada no estudo sobre avaliação de qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg, realizado por Souza, 2017, podendo indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina compressora de comprimidos. Porém, com o tempo, isto pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com consequentes variações da biodisponibilidade entre as unidades.

Os resultados obtidos entre as amostras de mesmo fabricante e lotes diferentes, A e E, apresentaram uma pequena variação entre os valores obtidos, porém mantiveram a qualidade de produção das amostras avaliadas.

Segundo especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira o valor mínimo para o ensaio de dureza é de 30N. Portanto, as amostras analisadas apresentaram resistência mecânica adequada às possíveis abrasões e choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e manuseio.

5.3 Avaliação de desintegração

No teste de desintegração podemos observar que todas as amostras apresentaram os seus valores dentro do padrão (Tabela 3). Conforme especificado na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, o tempo limite de desintegração dos comprimidos de cloridrato de metformina é de até 30 minutos.

Podemos destacar as amostras B e D cujos resultados foram respectivamente o maior (20'9'') e o menor (6'45''). As amostras A e E (mesmo fabricante e diferentes lotes) apresentaram tempos de desintegração com resultados próximos.

Tabela 3: Resultado do Ensaio de Desintegração para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.

Amostras	Tempo (min)	Resultado
A	12:15	Aprovado
B	20:09	Aprovado
C	09:55	Aprovado
D	06:45	Aprovado
E	10:16	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

O tempo de desintegração de comprimidos pode influenciar na atividade terapêutica, pois quando o comprimido não tem uma desintegração adequada, isso poderá reduzir a dissolução e absorção do fármaco. Diante disso, a desintegração deve ocorrer de forma apropriada, transformando o comprimido em partículas menores, o que favorecerá a dissolução, absorção e biodisponibilidade do fármaco no organismo. (VAZ, 2013; OLIVEIRA; CAMPOS, 2014; ROCHA, 2013).

Fazendo uma relação entre tempo de desintegração e dureza, foi possível observar que os resultados foram inversamente proporcionais, onde a amostra que durou menor tempo para se desintegrar foi a mesma que apresentou maior dureza. Levando a suposição que em sua fabricação tenha ocorrido um processo de produção diferenciado ou tenha feito uso de excipientes diferentes na formulação de cada amostra analisada. Quando comparado esse tempo de desintegração com o DPR da dureza, foi observado que a amostra que apresentou maior desvio padrão relativo foi a mesma amostra que apresentou o maior tempo para se desintegrar todos os comprimidos do teste. Esse resultado de desintegração também pode estar relacionado com o seu processo de produção e excipientes utilizados.

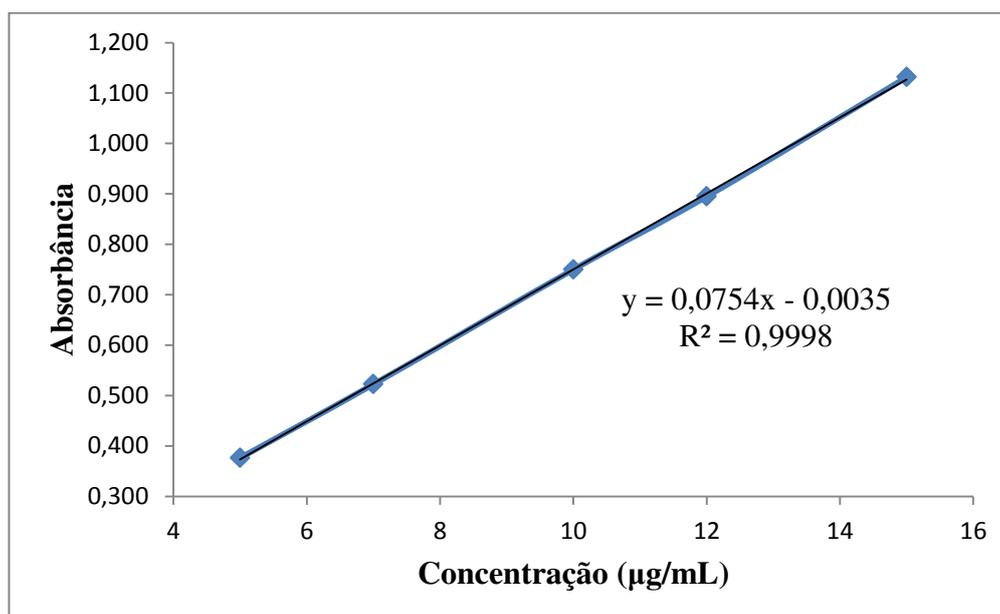
Segundo Lin, et al., 2001, a desintegração de comprimidos pode ser influenciada por diversos fatores incluindo os excipientes utilizados e, principalmente, a força de compressão aplicada. Conforme relata Corá, et al., 2008, com o aumento da dureza os comprimidos tendem a se desintegrar mais lentamente. Observando a dureza média, o alto valor do DPR e o tempo de desintegração, pode-se estimar que, neste estudo, a correlação entre a dureza e a desintegração não se aplica. Supondo, então, que o que influenciou nos resultados foi o uso dos excipientes, pois a desintegração é um processo tempo-dependente que ocorre a partir da ação de um desintegrante (MELIA; DAVIS, 1989). Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Souza, 2017, levando a hipótese de uso de excipientes diferentes na formulação de

cada amostra de metformina 850 mg analisada, ou ainda, a utilização de um processo de produção diferente.

5.4 Avaliação de doseamento

Para a determinação da quantidade de fármaco contida em cada amostra foi necessário primeiro validar o método analítico para doseamento do cloridrato de metformina por meio da espectrofotometria ultravioleta a 232 nm. Assim foram realizados ensaios em triplicata a fim de encontrar os valores médios de absorbâncias necessários para a construção da curva de calibração do padrão de cloridrato de metformina através da análise estatística por regressão linear dos dados (Figura 4), que indicou uma relação entre as absorbâncias e as concentrações de fármaco de acordo com a equação $y = 0,0754x - 0,0035$ e $R^2 = 0,9998$.

Figura 4: Representação gráfica da curva padrão do cloridrato de metformina obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 232 nm.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Segundo a metodologia especificada na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010), para que a amostra seja considerada aceitável a mesma deve possuir teor de fármaco de no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade declarada. As amostras analisadas ofereceram valores satisfatórios, apresentando o teor de fármaco dentro do limite preconizado (Tabela 4). Pode ser observado que a amostra A apresentou menor valor de teor de fármaco (95,78%), ficando com resultado muito próximo a amostra C que apresentou um valor de

95,82%. Comparada com as amostras A e E podemos observar a continuidade da uniformidade de produção entre os lotes de mesmo fabricante. O maior valor foi de 104,98% representado pela amostra D. Os baixos valores de DPR indica uma menor variação de dose em cada amostra e uma boa precisão entre as repetições analíticas.

Tabela 4: Resultado do Ensaio de Doseamento para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.

Amostras	A	B	C	D	E
1° (%)	95,95	101,66	96,62	104,97	100,07
2° (%)	95,29	101,66	95,69	105,50	99,93
3° (%)	96,09	101,39	95,16	104,18	99,80
Média (%)	95,78	101,57	95,82	104,89	99,93
DPR* (%)	0,45	0,15	0,77	0,64	0,13
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Um estudo realizado por Bicalho, et al, 2017, também pode ser observada a aprovação de todas as amostras estudadas de acordo com parâmetros da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, ressaltando a importância do teste de doseamento.

Verifica-se a importância do doseamento uma vez que, através do mesmo, pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a porcentagem de princípio ativo do valor declarado no rótulo dentro da faixa especificada pela monografia do produto. A utilização de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada pode representar um possível risco de intoxicação para o paciente, assim como um medicamento com teor abaixo da declarada resultará em falha terapêutica. (PEIXOTO, et al., 2005).

5.5 Avaliação de dissolução

A dissolução de comprimidos está diretamente relacionada com a biodisponibilidade do fármaco no organismo, assim é imprescindível que os comprimidos sejam dissolvidos para poderem liberar uma determinada quantidade de princípio ativo no organismo, tornando-o disponível para exercer sua ação farmacológica. (GIL, et al., 2007).

A Farmacopeia Brasileira (5ª edição) estabelece que para uma amostra estar dentro dos parâmetros aceitáveis à mesma não pode apresentar um valor inferior a 75% da quantidade declarada de cloridrato de metformina, dissolvida no período de 45 minutos. De acordo com as amostras analisadas no estudo podemos evidenciar que nem todas apresentaram conformidade de acordo com o preconizado pela metodologia (Tabela 5).

Tabela 5: Resultado do Ensaio de Dissolução para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras A, B, C, D e E.

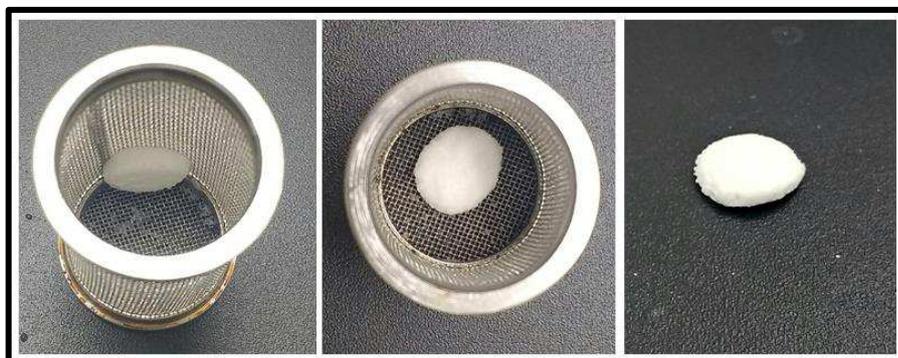
Amostras	A	B	C	D	E
1º (%)	97,02	67,44	101,79	97,55	100,33
2º (%)	96,35	64,39	101,92	98,47	100,86
3º (%)	95,95	65,58	102,72	99,80	99,93
Média (%)	96,44	65,80	102,14	98,61	100,38
DPR* (%)	0,56	2,34	0,49	1,15	0,46
Resultado	Aprovado	Reprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Podemos observar que os resultados entre as amostras variaram de 65,80% a 102,14%, sendo o primeiro valor referente à amostra B que apresentou valor insatisfatório (inferior a 75%) havendo uma liberação de fármaco, pelas partículas desintegradas, prejudicada (Figura 5).

Figura 5: Aspecto visual da amostra B de cloridrato de metformina 500 mg ao final do teste de dissolução.



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2017

Esse baixo valor obtido na amostra B pode estar diretamente ligado aos valores encontrados por esta amostra nos testes de dureza e desintegração. Essa não conformidade

também foi constatada por Coridiola e Pelegrini, 2016, onde amostras de comprimidos de dipirona apresentaram resultado inferior ao especificado, sugerindo a correção da formulação.

As amostras A e E (mesmo fabricante e diferentes lotes), apesar da variação entre os resultados médios neste teste de dissolução, apresentaram valores satisfatórios de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira (5ª edição), mantendo a uniformidade de sua fabricação.

Este ensaio é relevante para avaliar a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido (PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008). A presença dos diversos adjuvantes farmacotécnicos utilizados na fabricação dos comprimidos, e os processos de produção que envolve várias etapas pode afetar a dissolução do fármaco, comprometendo a sua absorção e, conseqüentemente, o efeito terapêutico (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2000). Sendo assim, torna-se evidente a relevância da realização deste ensaio e a aprovação do comprimido no teste para garantir a qualidade do produto e a eficácia do mesmo.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos na avaliação de amostras dos comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg disponibilizados de forma gratuita à população através de farmácias básicas e farmácias comunitárias cadastradas no programa “aqui tem farmácia popular” em cidades do Curimataú Paraibano permitiu as seguintes conclusões:

- Todas as amostras analisadas encontram-se dentro dos limites aceitáveis para os parâmetros físico-químicos de peso médio, dureza, desintegração e doseamento;
- No teste de dissolução foi observado que a amostra B foi considerada reprovada por ficar fora dos padrões especificados para o teste de dissolução;
- Nas amostras de mesmo fabricante e diferentes lotes, A e E, foi observada uma satisfatória uniformidade de produção com relação aos parâmetros especificados pela Farmacopeia Brasileira;
- As amostras A, C, D e E por terem sido aprovadas em todos os testes, foram avaliados como medicamentos de boa qualidade.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9 ed.** . Artmed Editora, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Children and adolescents. **Diabetes Care** 2015; 38(Suppl 1):S70-6.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. Trad. Terezinha Oppido; Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Castilho Benedetti. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ARAUJO L.M.B.; BRITTO M.M.S.; CRUZ T.R.C. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509-518, dez. 2000.

ASSUNÇÃO, T. S.; URSINE, P. G. S. Estudo de fatores associados à adesão ao tratamento não farmacológico em portadores de diabetes mellitus assistidos pelo Programa Saúde da Família, Ventosa, Belo Horizonte. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 2189-2197. Ventosa: Belo Horizonte, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/csc/v13s2/v13s2a24.pdf>>. Acesso: 20.08.2017.

BAILEY, C. J; TURNER, R. C. Mertformin. **N. Engl. J. Med**, v. 29, p.334, p.574-579. 1996-2003.

BEERS, M. H.; BERKOW, R. **Manual Merck: diagnostic e tratamento**. 17 ed. São Paulo: Roca, 1999.

BICALHO, A. B, et al. Análise de qualidade por doseamento espectrofotométrico ultravioleta/visível (UV/VIS) e titulação por oxirredução de dipirona sódica comprimidos 500

mg. **Revista Científica da Faminas** (RCFaminas), Muriaé, v. 12, n. 2, maio/ago. 2017, p. 15-26.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução 17, de 16 de abril de 2010a, Regulamento técnico para medicamento similar, estabelece critérios para registro de Medicamento Similar. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso: 21.08.2017.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010b. vol. 1.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010c. vol. 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ações e Metas Prioritárias. Farmácia básica programa 1997/98. 1998a. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd04_07.pdf>. Acesso: 28.09.2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Ata da centésima quadragésima segunda reunião ordinária do CNS, 05 e 06 de maio de 2004. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/atas/atas_04.htm> Acesso: 10.08 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Saúde da Família. Rev. Saúde Públ., v.34, n.3, p. 316-319, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Programa Farmácia Popular do Brasil: manual básico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PROGRAMA_FARMACIA_POPULAR.pdf> Acesso: 28.08.2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus**. Informe Técnico 2002. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>. Acesso: 28/08/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 de outubro de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Define a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 de outubro de 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília : Ministério da Saúde, 2006. 12 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16.pdf>. Acesso: 22.08.2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017**. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 9 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ODAF/RENAME2014ed2015.pdf>>. Acesso: 20.07.2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis. DCNT no contexto do Sistema Único de saúde brasileiro – Situação e desafios atuais. Brasília: OPAS, 2005b. 80p.

BRUM T. F, et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2012;33(3):373-378.

BUZZI V, et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 2006;10(3):119-22.

CIPOLLE RJ, STRAND LM, MORLEY PC. Prática de cuidados farmacêuticos: o guia do clínico. 2nd. ed. **New York: McGraw- Hill**; 2004. 386 p. diabetes mellitus gestacional. **Rev Rene**. 2014; 15(5):823-3.

CLETO M. P. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50mg comercializados no Brasil. (Monografia). Araraquara: Universidade Estadual Paulista. 2012.

CORÁ, L.A.; FONSECA, P.R.; AMÉRICO, M.F.; OLIVEIRA, R.B. Influencia da força de compressão na desintegração de comprimidos. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.69, p.56-62, 2008.

CORIDIOLA, J. F. F.; PELEGRINI, D. D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. *SaBios: Rev. Saúde e Biol.*, v.11, n.1, p.48-57, jan./abr., 2016 ISSN:1980-0002

CORREIA, L. G. et al. Diabetes: Factos e números 2014. Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2014.

COSENDEY, M. A. E. et al. Assistência farmacêutica na atenção básica de saúde: a experiência de três estados brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(1):171-182, jan-mar, 2000.

DOWLING, R. J. O. et al. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Medicine*, v. 9, n. 3, 2011. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-33>>. Acesso: 01.08.2017.

FERREIRA A. A. A.; PRATES E. C.; FERNANDES J. P. S.; FERRARINI M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade de dose. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 2011 ;32(1):47-53.

FRANZ M, HORTON ES, BANTLE JP, BECHE CA, BRUNZELL JD, COULSTON AM. Technical review. Nutrition principles of the management of diabetes and related complications. **Diabetes Care**, 17: 490-518, 1994.

GIL, E.S; ORLANDO, R.M; SERRANO, S.H.P; FISHER, D.C.H; MACHADO, S.A.S; MATIAS, R; BARA, M.T.F; CIRILO, H.N; FIGUEIREDO, G & BARBOSA, W.G. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2a. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.

GROSS, JORGE L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, p. 20. 2002 Pharmabooks. 2010.

HOWE C.J.; AYALA J.; DUMSER S.; BUZBY M.; MURPHY K. Parental expectations in the care of their children and adolescents with diabetes. **Journal of pediatric nursing**, 2012. Disponível em: <[http://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963\(10\)00322-2/fulltext](http://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963(10)00322-2/fulltext)>. Acesso: 23.08.2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 6a ed. Bruxelas: **Federação Internacional de Diabetes**, 2014. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>. Acesso: 24/08/2017.

LAMOLHA M. A.; RODRIGUES A. C. P.; SILVA B. C.; GRANATA F. C.; PODAVIN G. S.; LIMA J. C. O. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg, **Rev. Bras. Farm.**, 2012, 93, 17-21.

LI R, ZHANG P, BARKER LE, CHOWDHURY FM, ZHANG X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetes Care** 2010; 33(8):1872-1894.

LIMA A.C.; MICHELIN D.C.; CRUZ M.R.; SANTOS M.R.; PAGANELLI M.O.; IGNÁCIO R.F.; CHAUD M.V. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. **Saúde Rev.** 7(15): 39-43, 2005.

LIN, K. H.; LIN, S. Y.; LI, M. J. Importância da força de compressão na desintegração de comprimidos, **J. PHARM. Sci.**, v.90, p. 2005-2009, 2001.

LINSBINSKI L M; MUSIS C R; MACHADO S R P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Rev. Bras. Farm.**, 89(3), 2008.

LOPES, V.P.; JÚNIOR, M.C.S.; JÚNIOR, A.F.S.; SANTANA, A.I.C. Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol. IX (4), 69 - 90, 2012.

MACÊDO, I S V. Avaliação da qualidade dos comprimidos de enalapril disponíveis na farmácia básica do município de Cuité-PB, Monografia (Conclusão de Curso), Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2015.

MACHADO A.S. As biguanidas na terapêutica da diabetes serviço de endocrinologia do hospital de egas moniz. **Lisboa acta medica portuguesa** 1989; supl. 1:15-18

MATHEUS et al. Tratamento farmacológico do Diabetes tipo 2. In Vilar L, Kater CE. **Endocrinologia clínica.** 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2006. 573-592.

MATOS M.C.G.; BRANCHTEIN L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul,** Porto Alegre, ano XV, n. 08, mai/jun/jul/ago, 2006.

MELIA, C.D.; DAVIS, S.S. Mecanismos de desintegração de comprimidos e cápsulas. **Aliment. Pharmacol.** V. 3, p.223-232, 1989.

MERCK SHARP; DOHME. **Manual Merck online: Diabetes Mellitos.** Disponível em <<http://www.manualmerck.net/?id=173>>. Acesso: 25/08/2017

MILECH, A.; OLIVEIRA, J. E. P. **Diabetes mellitus clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2004.

MOISÉS, P. R. Tecnologia de Produção de Comprimidos. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v, 7, n.38, p.38-46, janeiro de 2006.

NICHOLS-ENGLISH G, POIRIER S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. **J Am Pharm Assoc**. 2000; 40(4):475-85.

NOGUEIRA A.I.; SANTOS J.S.S.; SANTOS L.L.B.; SALOMON I.M.M.; ABRANTES M.M.; AGUIAR R.A.L.P. Diabetes Gestacional: perfil e evolução de um grupo de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev Med Minas Gerais**. 2011; 21(1):32-41.

NUNAN, E. A.; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Controle de qualidade de produtos farmacêuticos. In: GOMES, M. J. V. M. (Ed.). **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 251-271.

OKIDO A.C.C.; ALMEIDA A.; VIEIRA M.M.; NEVES E.T.; MELLO D.F.; LIMA R.A.G. As demandas de cuidado das crianças com Diabetes Mellitus tipo 1. **Escola Anna Nery** 21(2) 2017.

OLIVEIRA V. C. B.; CAMPOS R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno (Monografia). Curitiba (PR) : UniBrasil, (2014).

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005. Disponível em: <<http://cebrim.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>>. Acesso: 20.08.2017.

PEREIRA, Marco Aurélio. **Programa Farmácia Popular no Brasil: uma análise sobre sua relação com o Complexo Econômico-Industrial da Saúde e os programas estratégicos do Governo Federal**. 2013. 93 p. Dissertação (Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública)- Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5 n. 1, p. 32-45, 2008.

RAMALHO A.C.R.; LIMA M.L. Insulina e antidiabéticos orais. In: Silva, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 805-823.

RAMOS, A S; FLORENCIO, A; ALDIB, R; FARIA, L G. Cloridrato de metformina e as diferenças entre referencial, genérico e similar. II Simpósio de assistência farmacêutica (Centro Universitário São Camilo) 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2011

RASSI N; SILVA SC. Insulinoterapia no Diabetes tipo 1. Em Vilar L, Kater CE. **Endocrinologia clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2006. p. 601-614.

RAW, I. Mecanismo de ação da insulina. Rev Med (São Paulo). 2006 out.-dez.;85, edição comemorativa:124-9.

ROCHA A. C. Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa Farmácia Popular do Brasil (Monografia). Rio de Janeiro, RJ : Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, 2013.

SARTORELLI D.S, et al. Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(1):7-18, jan, 2006.

SHPAKOV, A. O.; DERKACH, K. V. The functional state of hormone-sensitive adenylyl cyclase signaling system in diabetes mellitus. **Journal of signal transduction**, v. 2013, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jst/2013/594213/abs/>>. Acesso: 26.07.2017.

SILVA, F. J. et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg. Revista Faculdade Montes Belos (FMB), v. 7, n° 1, 2014, p (151-162), 2014 ISSN 18088597.

SOARES M.C.; RIBEIRO A; LIMA P; RIBEIRO J. O efeito do fornecimento da informação na ansiedade pós-operatória numa população portuguesa de pacientes candidatos a cirurgia cardíaca. In: **Actas do 2º congresso Nacional de Psicologia da Saúde**; 1997; Lisboa.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**. Organização Jose Egidio Paulo de Oliveira, Sergio Vencio. São Paulo: AC Farmaceutica, 2016.

SOUZA, T B N. Avaliação da qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg. Monografia (Conclusão de Curso), Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica. Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: Apostila, 1999.

TAKAYANAGUI A.M.M.; GUIMARÃES F.P.M. Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo 2. **Rev. Nutr.** 2002; 15(1):377-385

VAZ, L. H. C. Estudo comparativo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução “in vitro” do paracetamol fabricado no Brasil e na Holanda (Monografia). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, 2013.

VENANCIO, S. I. et al . Insulinas de ação prolongada no tratamento de diabete mellitus tipo 2. **BIS, Bol. Inst. Saúde.** São Paulo, v. 14, n.2, maio 2013. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151818122013000200010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso: 20.09.2017.

VIEIRA F.S. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. **Rev Panam Salud Publica.** 2010 ;27(2): 149–56.

VIEIRA NETA F.A.; CRISÓSTOMO V.L.; CASTRO R.C.M.B.; PESSOA S.M.F.; ARAGÃO M.M.S.; CALOU C.G.P. Avaliação do perfil e dos cuidados no pré-natal de

mulheres com W.G. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2a. ed. São Paulo: 2014

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim–RS. **Rev. Bras. Farm.**, v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_55a59_PIROXICAM.pdf>. Acesso em: 25.09.2017.

ANEXOS

ANEXO A – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos	± 10,0%
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou mais	± 5,0%
Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)	25 mg ou menos	± 15,0%
	mais que 25 mg e até 150 mg	± 10,0%
	mais que 150 mg e menos que 300 mg	± 7,5%
	300 mg ou mais	± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%
Supositórios e óvulos	independente do peso médio	± 5,0 %
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	mais que 40 mg*	± 10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

(*) Se o peso médio for de 40 mg ou menos, submeter ao teste de *Uniformidade de doses unitárias* (5.1.6).

Fonte: (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

APÊNDICE

APÊNDICE A – Absorbâncias determinadas na obtenção da curva de calibração do cloridrato de metformina através do método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 232 nm.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbância*	Média	DPR** (%)
5,0	0,364	0,376	4,17
	0,371		
	0,394		
7,0	0,521	0,522	0,98
	0,528		
	0,518		
10,0	0,755	0,750	0,93
	0,742		
	0,753		
12,0	0,803	0,895	8,88
	0,944		
	0,937		
15,0	1,125	1,131	1,45
	1,150		
	1,119		

*Cada valor se refere a uma solução preparada na concentração específica.

**Desvio Padrão Relativo

Fonte: (DADOS DA PESQUISA)