



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

CARLOS DE ALENCAR ARAÚJO

**ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA 500 mg PRODUZIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO
SERTÃO DA PARAÍBA**

CUITÉ – PB

2019

CARLOS DE ALENCAR ARAÚJO

**ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE METFORMINA
500 mg PRODUZIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO SERTÃO DA PARAÍBA**

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

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

A659a Araujo, Carlos de Alencar.

Análise da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg produzidas em farmácias magistrais no sertão da Paraíba. / Carlos de Alencar Araujo. – Cuité: CES, 2019.

40 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2019.

Orientação: Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Controle de qualidade. 2. Cápsulas magistrais. 3. Metformina. 4. Diabetes *mellitus* I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.379-008.64

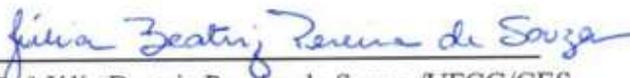
CARLOS DE ALENCAR ARAUJO

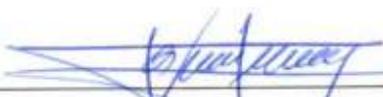
**ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE METFORMINA
500 mg PRODUZIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO SERTÃO DA PARAÍBA**

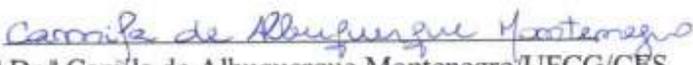
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado, como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovado em 19 de setembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA


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


Prof. Dr. Toshioyuki Nagashima Júnior/UFCG/CES
Examinador


Prof.ª Dr.ª Camila de Albuquerque Montenegro/UFCG/CES
Examinadora

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus avós Aduino Araújo de Oliveira (*in memoriam*) e Francisco Alves de Alencar (*in memoriam*) e as pessoas que foram de fundamental importância para realização e concretização de mais uma etapa em minha vida, são meu pai e minha mãe os quais sempre me ajudaram e me deram forças para continuar nessa batalha. João Araújo e Eva Laura. Amo vocês demais!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, por sempre ter me dado forças e livrado de todo o mal, iluminando o meu caminho com sabedoria e competência para cumprir com a minha missão, não deixando que eu fraquejasse a **ELE** toda honra e toda Glória!

Aos meus pais, **João Araújo** e **Eva Laura**, que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando para não desistir e lutar todos os dias por uma melhoria de vida, nunca me deixando desistir nem fraquejar, sempre acreditando que o melhor estaria por vir!

Aos meus irmãos, **Tiago Alencar** e **Talita Alencar**, por todo o incentivo e influência que me deram durante o decorrer do curso, ajudando-me de todas as maneiras possíveis a sempre manter a cabeça erguida!

Aos meus amigos (as), **Cláudio José** e **Paulo César**, **William Bruno**, **Beatriz Almeida** e **Fabiana Almeida**, por toda amizade e apoio que sempre me deram!

A minha orientadora, professora **Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza**, pela paciência, carisma, dedicação e disponibilidade para me ensinar, fazendo com que este trabalho fosse concretizado!

Finalizando, gostaria de agradecer aos meus familiares (tios e primos) que sempre estiveram torcendo e orando pelo meu sucesso!

RESUMO

Diabetes *mellitus* (DM) compreende uma síndrome metabólica caracterizada pelo aumento dos níveis sanguíneos de glicose, causada pela resistência à insulina ou a deficiência na sua secreção. Tal enfermidade pode ser classificada em dois tipos: tipo I (DM1) e tipo II (DM2) e gestacional. Dentre os fármacos utilizados para o tratamento do DM 2, há destaque para a metformina (comercializada na forma de cloridrato de metformina) que apresenta baixos efeitos colaterais e baixo risco, além de uma boa eficácia comprovada, quando comparado aos demais fármacos antidiabéticos utilizados para o tratamento. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade físico-química de cápsulas magistrais de cloridrato de metformina 500 mg provenientes de cinco farmácias com manipulação em cidades do sertão da Paraíba: Catolé do Rocha, Pombal, Patos e Sousa, por meio de testes preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Dessa forma, com a realização do presente trabalho foi possível observar que todas as amostras, com exceção da farmácia B, foram aprovadas nos testes de peso médio, porém, com relação ao doseamento e dissolução todas foram reprovadas, com valores de teor variando de 33,3 % com coeficiente de variação (CV) de 101,4% na amostra B e 84% com CV = 6,10% na amostra E e valores de dissolução entre $30,12 \% \pm 3,9$ e $90,09\% \pm 36,02$ para as amostras C e B, respectivamente. Apesar de serem aprovadas nos testes de desintegração e peso médio, isso não garantiu que as cápsulas possuíam conteúdo uniforme, sendo inadequadas para o tratamento.

Palavras-chave: Controle de qualidade; Cápsulas magistrais; Metformina; Diabetes *mellitus*.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) comprises a metabolic syndrome characterized by increased blood glucose levels caused by insulin resistance or a deficiency in its secretion. Such disease can be classified into two types: type I (DM1) and type II (DM2) and gestational. Among the drugs used for the treatment of DM 2, metformin (marketed as metformin hydrochloride) stands out, which has low side effects and low risk, as well as proven good efficacy when compared to other antidiabetic drugs used for the treatment of DM 2. treatment. The objective of this study was to evaluate the physicochemical quality of 500 mg metformin hydrochloride master capsules from five pharmacies with manipulation in the cities of Paraíba: Catolé do Rocha, Pombal, Patos and Sousa, through tests recommended by the Pharmacopoeia. Brazilian 5th edition. Thus, with the accomplishment of the present work it was possible to observe that all samples, except pharmacy B, passed the medium weight tests, however, in relation to the dosing and dissolution, they all failed, with content values ranging from 33% with a variation coefficient (VC) of 101.4% in sample B and 84% with VC = 6.10% in sample E and dissolution values between $30.12\% \pm 3.9$ and $90.09\% \pm 36.02$ for samples C and B, respectively. Despite passing the disintegration and average weight tests, this did not guarantee that the capsules had uniform content and were unsuitable for treatment.

Key words: Quality control; Masterful Capsules; Metformin; Diabetes *mellitus*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural do cloridrato de metformina	20
Figura 2 – Aspecto visual das amostras e conteúdo das cápsulas de metformina analisadas	27
Figura 3 – Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg	29
Figura 4 – Representação gráfica da curva padrão do cloridrato de metformina obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Resultado do Ensaio de Peso Médio (g) para cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras (A), (B), (C), (D) e (E)	28
Tabela 2 - Resultado do Ensaio de Desintegração das amostras cápsulas de cloridrato de metformina 500mg nas amostras (A), (B), (C), (D) e (E)	30
Tabela 3 - Resultado do ensaio de doseamento das amostras cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras (A), (B), (C), (D) e (E) ...	31
Tabela 4 - Resultado do ensaio de dissolução das amostras cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras (A), (B), (C), (D) e (E)	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes *mellitus* Tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

OMS – Organização Mundial de Saúde

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose

HbA1c – Hemoglobina Glicada

GLP-1 – Peptídeo semelhante ao Glucagon

GIP – Peptídeo Inibidor Gástrico

BPMF – Boas Práticas de Manipulação e Fabricação

pH – Potencial Hidrogeniônico

p/v – Peso por Volume

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

mL – Mililitros

µg/mL – micrograma por mililitros

LISTA DE SÍMBOLOS

°C – Grau Celsius

% – Porcentagem

± – mais ou menos

mL – Mililitro

mg – Miligrama

μL – Microlitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
3.1 Diabetes mellitus (DM).....	16
3.2 Tratamento.....	18
3.3 Metformina	19
3.4 Manipulação de medicamentos	21
3.5 Controle de qualidade em farmácias magistrais	22
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 Material	24
4.1.1 Equipamentos e acessórios	24
4.2 Métodos	24
4.2.1 Características organolépticas	24
4.2.2 Determinação de peso médio.....	25
4.2.3 Teste de desintegração.....	25
4.2.4 Teste de Doseamento.....	25
4.2.4.1 Curva de Calibração	25
4.2.4.2 Doseamento	25
4.2.4.3 Teste de Dissolução	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1 Avaliação de Características Organolépticas	27
5.2 Avaliação de Peso Médio.....	28
5.3 Avaliação de Desintegração	29
5.4 Avaliação de Doseamento	30

5.5 Avaliação da Dissolução.....	32
6 CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) representa uma síndrome metabólica caracterizada pela hiperglicemia persistente, a qual pode ser causada pela resistência do organismo à insulina, ou pela deficiência na sua produção e secreção, ou por ambos. Em 2017, 424,9 milhões de pessoas com idades entre 20 e 79 anos viviam com diabetes, com previsão de que suba para 629 milhões até 2045. Tal enfermidade pode ser classificada em três tipos: tipo I (DM1), tipo II (DM2) e Gestacional (IDF, 2017).

A DM1 é uma doença autoimune, poligênica, consequente da destruição das células β pancreáticas, dessa forma, não haverá produção de insulina (CHIANG; KIRKMAN; LAFFEL; PETERS, 2014). O tipo I, afeta cerca de quase 30 milhões de brasileiros, onde o Brasil ocupa o terceiro lugar em prevalência dessa classe do diabetes no mundo, de acordo com a *International Diabetes Federation* (2017).

O Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e falta de atividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco (SKYLER et al., 2017).

O tratamento do diabetes tem como meta atingir os níveis normais de glicose sanguínea. Idealmente, no seu tratamento é necessário alcançar níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto for possível alcançar na prática clínica (GAEDE, 2008; LERARIO et al., 2010).

As opções terapêuticas para o diabetes *mellitus* (DM) incluem insulina e agentes antidiabéticos orais, sendo a metformina, um antihiperglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas, amplamente prescrita como um dos fármacos de primeira escolha para o controle da glicemia, pois apresenta uma alta eficiência para a diminuição da glicemia e para a resistência insulínica (RODRIGUES NETO et al., 2015; ROXO et al., 2016; PEREIRA et al., 2019).

Em termos de alternativa de acesso ao tratamento são medicamentos fornecidos pelo componente básico da assistência farmacêutica e também adquiridos em farmácias comunitárias privadas seja com ou sem manipulação. O setor magistral teve um crescimento expansivo nos últimos anos no Brasil, e o menor preço do medicamento manipulado é o fator que mais contribuiu para esse crescimento (FREITAS et al., 2018). O Brasil tem 7.545

farmácias com manipulação. Um setor que, mesmo com a crise, cresceu 8,8%, entre janeiro de 2014 e abril de 2018, no número de farmácias magistrais em operação (ANFARMAG, 2018). Assim, as farmácias com manipulação têm se constituído como opções quando o paciente procura medicamentos com doses personalizadas ou custos mais baixos (DEFÁVERI et al., 2012).

Contudo, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) torna-se inviável a realização do mesmo controle de qualidade da indústria farmacêutica na farmácia magistral (BRASIL, 2005).

Considerando essa realidade, a RDC 67/2007 instituiu medidas essenciais para a implantação de normas e avaliações de qualidade rigorosas para que as farmácias com manipulação não percam credibilidade e possam garantir aos pacientes a equivalência terapêutica de seus medicamentos (BRASIL, 2007).

A verificação da qualidade dos medicamentos manipulados é de suma importância, e tem como finalidade, avaliar a eficácia do processo tecnológico de produção detectar possíveis não conformidades que podem acarretar riscos para a saúde do paciente. Em consequência disso, torna-se relevante a avaliação da qualidade dos medicamentos elaborados pelas farmácias magistrais (FREITAS et al., 2018).

A metformina, em consenso internacional está entre as principais recomendações como terapêutica inicial do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Possuindo a capacidade de reduzir a glicose sanguínea sem ocasionar hipoglicemia. Dessa maneira, associando múltiplos benefícios metabólicos e simultaneamente apresentando um bom perfil de segurança justificando sua eleição no tratamento do diabetes (QASEEM et al., 2012).

Por isso, este estudo apresenta-se relevante quanto a análise da qualidade da produção da metformina em farmácias de manipulação do sertão paraibano, possibilitando reflexões sobre estratégias que garantam manutenção ou ampliem a margem de segurança dos usuários desse fármaco, bem como a efetividade da terapia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de amostras de cápsulas de cloridrato de metformina produzidas em farmácias magistrais do sertão da Paraíba.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar a uniformidade das amostras;
- Realizar testes de desintegração e dissolução;
- Determinar o teor de princípio ativo nas amostras;
- Verificar o atendimento aos parâmetros físico-químicos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição e no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Diabetes *mellitus* (DM)

O Diabetes *mellitus* reúne distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes é associada a danos à longo prazo, disfunção funcional, inclusive por danos estruturais, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Existem vários processos patogênicos que estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes, variam de destruição autoimune das células do pâncreas com conseqüente deficiência de insulina, à resistência à ação da insulina nos tecidos alvos (DIABETES CARE, 2010).

Nesta doença os níveis de glicose permanecem elevados no sangue devido à resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da gliconeogênese, disfunção incretínica, aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática. E no Brasil está dentre as doenças crônicas de maior incidência. Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DM1, não apresenta indicadores específicos da doença (DEFRONZO, 2009; DEFRONZO, 2004).

Tradicionalmente, as complicações causadas pelo diabetes são categorizadas como problemas microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O diabetes tem sido responsabilizado, entretanto, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer. O diabetes mellitus tipo 2, é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 2 é um poderoso preditor de doença renal terminal e doença cardiovascular (MOLITCH et al., 2015). Pouca atenção tem sido dispensada às tendências globais das complicações do diabetes e ao modo como as características da morbidade associada ao diabetes têm mudado (GREGG; SATTAR; ALI, 2016).

Vários fatores estão associados ao aumento da prevalência do diabetes, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional

e, também, à maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

Particularmente, o diabetes tipo 2 se apresenta na vida adulta, com incidência após os 30 anos de idade. Porém, nas últimas décadas, tem sido observado um aumento de diabetes tipo 2 em adolescentes, frequentemente ligada a importante história familiar, obesidade e sinais de resistência à insulina (MAYER-DAVIS et al., 2017).

Devido ao DM estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos aos sistemas de saúde de todos os países do mundo, independentemente do seu desenvolvimento econômico e social; a carga será maior, porém, nos países em desenvolvimento, pois a maioria ainda enfrenta desafios no controle de doenças infecciosas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

Em muitos indivíduos o diabetes tipo II ocorre de forma assintomática, sendo o diagnóstico obtido através de exames laboratoriais ou manifestações de complicações crônicas. Os sintomas clássicos podem ser: fome excessiva, poliúria, e perda de peso repentina além da hiperglicemia (NEWTON; RASKIN, 2004).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) segue os valores para cada um desses parâmetros recomendados pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA), conforme descrito no quadro 1. Para confirmação do diagnóstico de DM através dos exames laboratoriais quando se apresentam alterados, é necessário repetir esse exame com uma segunda amostra de sangue (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

Quadro 1- Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM,3 adotados pela SBD

	Glicose em jejum (mg/mL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	-	<5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade de glicose em jejum.
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200#	-	$\geq 5,7$ e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	$\geq 6,5$	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017.

3.2 Tratamento

O tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 deve priorizar a mudança no estilo de vida, promovendo o controle no ganho de peso, instruindo ao paciente a prática de atividades físicas e diminuir hábitos sedentários. Dessa forma, recomenda-se uma dieta mais saudável e equilibrada, evitando, açúcares simples e reduzindo a ingestão de carboidratos e de gorduras totais e saturadas, aumentando em sua alimentação a quantidade de fibras (ZEITLER et al., 2014).

O cuidado nutricional do indivíduo que possui DM é uma das partes mais complicadas e desafiadoras do tratamento e das estratégias de mudança do estilo de vida. Pois possui grande relevância, bem como o seu papel desafiador na prevenção, no gerenciamento da doença e do desenvolvimento das complicações decorrentes de uma alimentação errada (ROYAL AUSTRALIAN COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS, 2016).

É importante que indivíduos que possuam essa doença, seja ela do tipo I ou II, juntamente com sua família participem de programas de educação em saúde, com abordagem sobre a importância do autocuidado e da independência quanto as decisões e atitudes ligadas à alimentação e ao controle metabólico. Garantindo assim, conhecimento sobre a influência dos alimentos para que seja mantida uma glicemia normal, prevenindo futuras complicações (SANTOS et al., 2013).

Com um vasto conceito, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos são agrupados da seguinte forma: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os redutores da velocidade de absorção de glicídios (inibidores das α -glicosidasas); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); e aqueles que exercem efeito incretínico mediado pelos hormônios GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1, glucagon-like peptide-1) e GIP (peptídeo inibidor gástrico, gastric inhibitory polypeptide), considerados peptídios insulíntrópicos dependentes de glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

O uso desses antihiper-glicemiantes e hipoglicemiantes, em terapia única. Compõem esse grupo: acarbose (inibidor da α -glicosidase), metformina (biguanida) e pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

A metformina tem efeito anti-hiperglicemiante, reduzindo a gliconeogênese, além de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a metformina reduz a Hemoglobina Glicada (HbA1c) em 1,5 a 2%, mas pode promover intolerância gastrointestinal e é contraindicada na insuficiência renal. A apresentação de liberação prolongada (extended release, XR) causa menor incidência de efeitos gastrointestinais (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

3.3 Metformina

A metformina, é a única biguanida comercializada na atualidade, é mais do que um antihiper-glicemiante oral, que possui a função de controlar a glicose. Os aspectos moleculares de seu mecanismo de ação não são completamente conhecidos, mas sua ação fundamental é baseada no aumento da sensibilidade da insulina hepática e facilitação do transporte de glicose em situações de hiper-glicemia e resistência à insulina (SOTO et al., 2008).

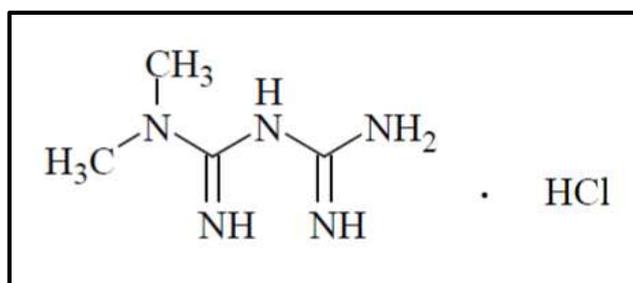
As biguanidas exercem diversas ações bioquímicas. E, conseqüentemente, efeitos metabólicos, Elas: 1) Reduzem a produção hepática de glicose (gliconeogênese), a qual se encontra marcadamente aumentada no DM2; 2) Aumentam a captação e a utilização de glicose no músculo esquelético (elas reduzem a resistência 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; RITTER, 2016). Além disso, a metformina altera a glicose, que é controlada pelos eritrócitos e reduz o número elevado de triglicérides. Assim, a metformina pode afetar uma variedade de processos da regulação de glicose direta e indireta, melhorando o padrão metabólico (SOTO et al., 2008).

O uso da metformina, em tratamento combinado com antidiabéticos orais (sulfoniluréias, meglitinidas, glitazonas, inibidores da alfa-glicosidase) e insulina melhoram seu perfil terapêutico. Seu efeito positivo no controle da glicemia é complementada por outras ações, e evita o ganho de peso corporal, melhorando assim o perfil lipídico e de risco cardiometabólico. A metformina demonstrou eficácia em estudos de prevenção de diabetes mellitus e em outras indicações associada à resistência à insulina (SOTO et al., 2008).

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

Figura 1 - Fórmula estrutural do cloridrato de metformina



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010)

O uso de metformina à longo prazo pode associar-se à deficiência de vitamina B12. Dessa forma, recomenda-se a suplementação de vitamina B12 nos pacientes tratados com esse fármaco, principalmente aqueles com anemia ou neuropatia periférica (CHAMBERLAIN et al., 2017). Em doses de 1000 mg a 2500 mg ao dia, durante três meses, reduz de 9% a 30% a produção basal de glicose.

As doses deste medicamento podem variar de 500 mg até 3 g, diárias, dividindo-se em duas ou três administrações. Tendo uma meia-vida variante de 4 a 9 horas, onde sua concentração plasmática máxima é atingida, geralmente, dentro de 2 a 3 horas após a administração. É excretada principalmente pela urina na forma inalterada (LARINI,2009). Esse

fármaco tem revelado diversos efeitos fisiológicos e farmacológicos importantes, como estimulador da atividade quinase dos receptores de insulina e melhorando a atividade das enzimas envolvidas nos mecanismos de sinalização intracelular da insulina (PAVLOVIC; CARVAJAL, 2013).

O uso à longo prazo da metformina pode causar várias reações adversas, como cetoacidose e acidose láctica (SCARPELLO; HOWLETT, 2008). A interação medicamentosa na eliminação da metformina aumentaria seu nível de exposição sistêmica, elevando ainda mais o risco destas reações adversas. Em outro aspecto, a co-administração de medicamentos que inibem a absorção intestinal ou a absorção de metformina em seus órgãos-alvo, terá influência na sua liberação causando esses efeitos (LIU et al., 2018).

3.4 Manipulação de medicamentos

O processo de manipulação magistral compreende o conjunto de operações que transformam os insumos farmacêuticos em um medicamento ou em um produto farmacêutico, considerando entre outras etapas, a observação de especificação, controle da qualidade, realização de operações farmacotécnicas e seus controles relacionados; aprovação ou reprovação (CFF, 2007).

A elaboração de um medicamento manipulado exige um rígido controle já que na maioria das vezes o seu quantitativo impede uma análise farmacopeica de avaliação da qualidade do produto final. Essa qualidade é obtida por meio de um processo de formulação totalmente controlado, que conduz ao produto final. Para tal, é necessário ter em mãos insumos farmacêuticos oriundos de fornecedores qualificados e com certificados analíticos bem elaborados e que traduzam a real especificidade do insumo, segundo requisitos farmacopeicos (FNFB 2, 2012).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral produzidas nas farmácias magistrais, destacam-se as cápsulas duras, que por sua facilidade de formulação e versatilidade, as quais, permitem a manipulação em doses individualizadas na qual o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel, duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente contendo uma dose única do princípio ativo (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Na produção de cápsulas devem ser cumpridas as especificações exigidas nas farmacopeias, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir a qualidade das mesmas (DEFÁVERI et al., 2012).

Conforme a Resolução nº 67, as farmácias de manipulação devem realizar para as formas farmacêuticas sólidas, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Para monitorar o processo magistral, devem ser realizadas análises de determinação de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de no mínimo uma fórmula, a cada três meses de unidade farmacotécnica que contenha o fármaco em quantidade igual ou inferior a 25 mg (BRASIL, 2007; GIANOTTO et al., 2008).

3.5 Controle de qualidade em farmácias magistrais

O setor magistral representa um importante segmento do mercado brasileiro de medicamentos. No entanto, a qualidade dos produtos fornecidos pelos estabelecimentos é frequentemente discutida e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem demonstrado uma grande preocupação com os produtos magistrais, pela promoção de consultas públicas abordando o assunto e pelo aumento do rigor nas legislações específicas. Dessa forma, as farmácias magistrais desempenham um importante papel no contexto da Política Nacional de Medicamentos, que objetiva garantir o acesso da população e a promoção do uso racional dos medicamentos essenciais (BONFILIO et al., 2010).

No início existiam poucos estabelecimentos que eram voltados principalmente à dermatologia ou à homeopatia, com foco na individualização da prescrição. No entanto, logo após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado, o segmento passou a manipular inúmeros medicamentos cuja apresentações são disponibilizadas pela indústria farmacêutica (SILVA; NASCIMENTO; MENDONÇA, 2006).

Para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos manipulados, a ANVISA publicou a atual norma que regulamenta o setor, a RDC 67/07, a qual fixa os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e homeopáticas (ALMEIDA; NASCIMENTO, 2010).

Nos dias atuais um dos maiores obstáculos das farmácias de manipulação, é a falta de credibilidade, junto à suposta falta de um rígido controle de qualidade, tanto das matérias primas, quanto dos produtos acabados, nas análises de teor e homogeneidade (uniformidade). Esta conquista de credibilidade é de fundamental importância para a estabilidade e consolidação do setor magistral (ALMEIDA; NASCIMENTO, 2010).

O medicamento produzido nas farmácias de manipulação depende primeiramente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas (SILVA, 2007).

A preocupação com a qualidade de medicamentos manipulados fez despertar a importância de um controle mais rigoroso e eficaz no desenvolvimento de formulações magistrais. Dessa forma, garantindo as boas práticas de fabricação no processo, já que no setor de manipulação nem toda a metodologia de produção é padronizada (PISSATTO et al., 2007).

A garantia da qualidade dos medicamentos manipulados e a sua regulamentação estão sendo intensamente debatidas por farmacêuticos, médicos, setores regulatórios, entidades de classe e pela sociedade, devendo resultar em novas exigências que visam proteger o consumidor (MARCATTO et al., 2009).

Qualidade é a palavra fundamental para sobrevivência da farmácia magistral que tem como objetivo assegurar que os produtos e serviços estejam dentro dos padrões exigidos (MARINI; HIPOLITO; OLIVEIRA, 2017).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

As amostras compreendem cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg de farmácias de manipulação do Sertão da Paraíba. As citadas cápsulas foram compradas em diferentes farmácias e cidades, sendo identificadas como amostras A, B, C, D e E. Foram analisadas no laboratório de controle de qualidade do curso de farmácia na UFCG/CES. Os reagentes utilizados foram o tampão fosfato pH=6,8, água destilada e o padrão de cloridrato de metformina. O padrão de metformina foi comprado diretamente na farmácia de manipulação.

4.1.1 Equipamentos e acessórios

- ✓ Balança analítica Marte, mod. AY220;
- ✓ Balança semi-analítica, Bel Engineering, Mark®;
- ✓ Desintegrador de cápsulas e comprimidos Nova Ética®, mod.300-1;
- ✓ Dissolutor de cápsulas e comprimidos Nova Ética®, mod. 299-1;
- ✓ Espectrofotômetro UV/ 5100;
- ✓ Agitador automático;
- ✓ Barra magnética;
- ✓ Espátula;
- ✓ Pinça;
- ✓ Pipetas automáticas, Digipet®;
- ✓ Vidrarias diversas (vidro de relógio, erlenmeyers, béqueres, bastões de vidro, tubos de ensaio, pipeta graduada);
- ✓ Ponteiras;
- ✓ Pissetas com água.

4.2 Métodos

Todos os métodos descritos foram realizados de acordo com a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

4.2.1 Características organolépticas

As amostras foram analisadas visualmente, as quais foram verificadas uniformidade, tamanho, coloração e características do conteúdo das cápsulas.

4.2.2 Determinação de peso médio

A princípio, 10 cápsulas de cada amostra foram separadas e pesadas individualmente em balança analítica. Posteriormente, após a pesagem individual, o peso médio foi determinado através de cálculos, onde o resultado foi obtido através da soma de cada valor das cápsulas dividido pelo número de cápsulas utilizados da amostra (10). Seguidamente, foram realizados os cálculos de desvio padrão e coeficiente de variação. A partir dos valores de peso médio obtidos, foram definidos os limites superior e inferior de peso, utilizando a faixa de 7,5% de limite de variação, uma vez que esse é o limite especificado pela Farmacopeia Brasileira para cápsulas com 300 mg ou mais, no trabalho as cápsulas possuíam peso de 500 mg (BRASIL, 2010).

4.2.3 Teste de desintegração

Foram utilizadas 6 cápsulas de cada amostra, cada uma delas foi colocada em um tubo da cesta; o aparelho foi ligado, onde foi realizado o procedimento, o líquido utilizado foi água destilada, A água do aparelho serviu como líquido de imersão e foi mantida a 37 ± 1 °C e ficaram em observação até o momento em que foram desintegradas totalmente (BRASIL, 2010).

4.2.4 Teste de Doseamento

4.2.4.1 Curva de Calibração

A construção da curva de calibração a partir do padrão de cloridrato de metformina foi estabelecida através de espectrofotometria ultravioleta no comprimento de onda de 232 nm, através de testes realizados em triplicata onde foi obtido o valor médio das absorbâncias medidas nas concentrações determinadas (2,5; 5; 7,5;10 e 12,5 µg/mL). Podendo ser observada no apêndice A (BRASIL, 2010).

4.2.4.2 Doseamento

Foi retirado o conteúdo das cápsulas, pesado e 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 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com água. Foi realizada diluição para obter a

concentração de 0,001% (p/v – peso por volume), utilizando água como solvente. Por fim foram medida as absorvâncias das soluções em 232 nm, utilizando água para ajuste do zero, e calculado a quantidade de $C_4H_{11}N_5.HCl$ nas cápsulas, a partir das leituras obtidas. As análises foram realizadas em triplicata (BRASIL, 2010).

4.2.4.3 Teste de Dissolução

Foi utilizado o aparato do tipo cesta com 900 mL de tampão fosfato com pH 6,8 à temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C e aplicada uma velocidade de 100 rotações por minuto, por 45 minutos. Após esse tempo, 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 estão as amostras. Em seguida, foi realizada a diluição em balões de 10 mL, e suas absorvâncias medidas em um espectrofotômetro em um comprimento de onda de 233 nm. 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% (p/v), preparada com o mesmo solvente (BRASIL, 2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes realizados através do controle de qualidade físico-químico são indispensáveis e asseguram que os medicamentos produzidos tenham sua eficácia comprovada. Os erros mais frequentes podem acontecer durante a produção do medicamento, sendo associados à etapa de pesagem e homogeneização incorretas do ativo (SANGUINETE et al., 2015). Dessa forma, a averiguação das formulações magistrais é de grande relevância, pois avalia a eficácia do sistema de qualidade, sendo possível detectar inconformidades que podem causar danos ao paciente, podendo apresentar ineficácia terapêutica, toxicidade e até morte (BONFILIO et al., 2010).

5.1 Avaliação de Características Organolépticas

A partir da análise visual, foram observados tamanhos e cores de cápsulas diferentes, assim como os seus conteúdos (figura 2).

Figura 2 – Aspecto visual das amostras e conteúdo das cápsulas de metformina analisadas



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2019.

Os pós contidos nas mesmas variaram morfológicamente com aspecto cristalino na amostra D e amorfo nas demais, com destaque para o aspecto úmido nas amostras B e E.

5.2 Avaliação de Peso Médio

Para a determinação do peso médio, os resultados podem ser observados na tabela 1 e na figura 3, determinam o comportamento das amostras entre os intervalos de aceitação.

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

Amostra	Peso Médio (g)	Desvio Padrão	DPR* (%)	Resultado
A	0,687	0,0127	1,88	Aprovado
B	0,5984	0,0676	11,30	Reprovado
C	0,6791	0,0199	2,93	Aprovado
D	0,5587	0,058	1,03	Aprovado
E	0,5166	0,0091	2,71	Aprovado

DPR*= Desvio Padrão Relativo.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

As amostras de todas as farmácias foram aprovadas no teste de peso médio conforme demonstrado na tabela acima, com exceção das cápsulas da farmácia B. Em um estudo realizado por Laporta et al., (2013) foram reprovadas cápsulas de Ranitidina manipuladas que, apresentaram-se fora dos critérios de aceitação para peso médio.

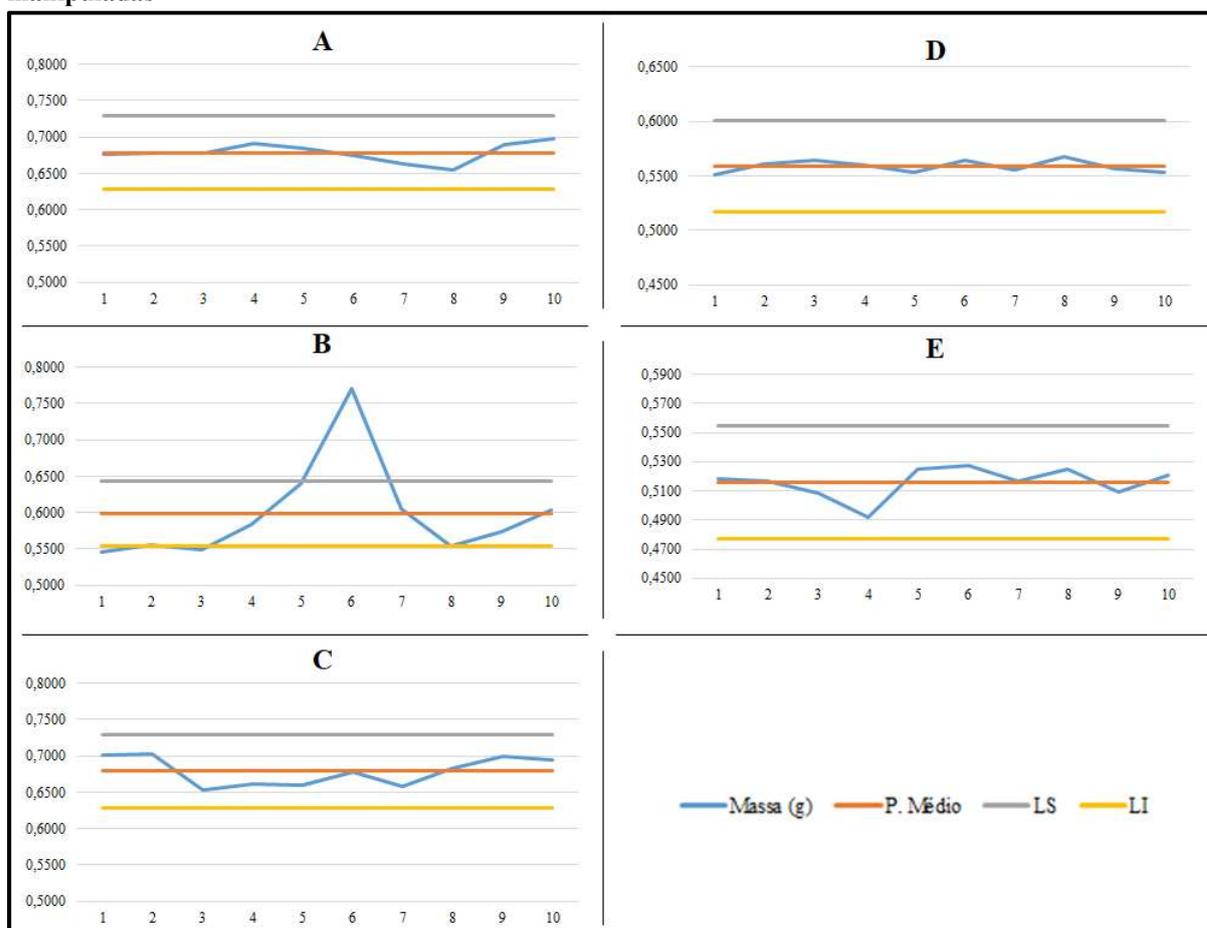
O desvio padrão relativo (DPR) é um bom indicativo da homogeneidade dos resultados obtidos em um estudo. Em comparação ao estudo de Laporta et al., 2013 as cápsulas da farmácia B, a qual sofreu reprovação em peso médio também apresentava um alto desvio padrão relativo (DPR).

De acordo com a metodologia recomendada pela Farmacopeia Brasileira (2010), para cápsulas maiores que 300 mg, pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite de 7,5 %, em relação ao peso médio do conteúdo, no entanto, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro do limite apresentado.

Um dos fatores indicativos para a reprovação das amostras da farmácia B pode ser ocasionado devido a ineficiência do processo de pesagem e enchimento das cápsulas (PALUDETTI, 2005). Na figura 3 observa-se a variação de peso médio nas amostras analisadas no presente estudo, revelando que a amostra B ficou fora dos limites de aceitação.

Laporta et al., (2013) abordam o fato de que o processo de encapsulamento dos pós pode também interferir na variação do peso dos produtos.

Figura 3 – Representação gráfica do peso médio e limites de variação das amostras cápsulas de metformina manipuladas



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

5.3 Avaliação de Desintegração

De acordo com a Farmacopeia Brasileira o tempo máximo de desintegração de cápsulas duras é de 45 minutos. Todas as amostras analisadas se apresentaram dentro desta especificação, pois desintegraram no tempo máximo de dez minutos. No entanto, a amostra E apresentou menor tempo de desintegração, conforme apresentado na tabela 2.

Em estudo com cápsulas de sibutramina DEFÁVERI et al., (2012) também obteve bons resultados quanto à desintegração das cápsulas.

É de grande importância que as cápsulas apresentem uma boa desintegração, pois um problema nesse fator como por exemplo uma desintegração acima do limite especificado pode causar uma baixa absorção e biodisponibilidade, comprometendo a ação terapêutica do fármaco (ROYO et al., 2014).

Tabela 2- Resultado do Ensaio de Desintegração das amostras cápsulas de cloridrato de metformina 500mg nas amostras (A), (B), (C), (D) e (E)

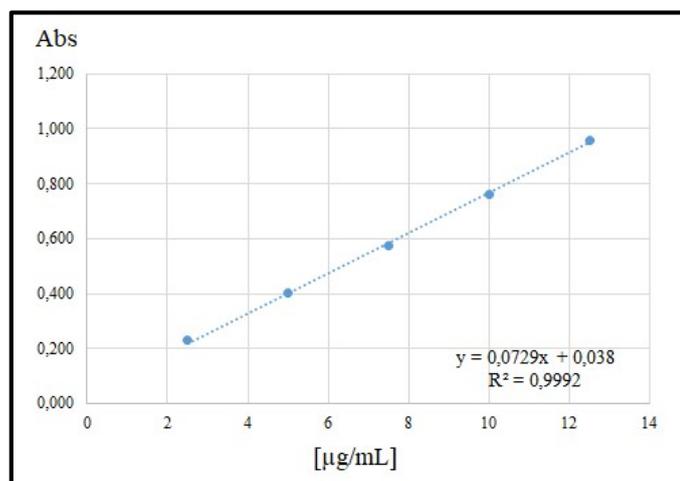
Amostras	Tempo	Resultado
A	13'40"	Aprovado
B	12'00"	Aprovado
C	13'16"	Aprovado
D	11'09"	Aprovado
E	09'03"	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

5.4 Avaliação de Doseamento

Para a determinação da quantidade de fármaco contida em cada amostra primeiramente foi construída uma curva de calibração de cloridrato de metformina por meio da espectrofotometria ultravioleta a 232 nm. Dessa forma, ensaios em triplicata foram realizados, com o intuito de encontrar os valores das absorbâncias adequados para a faixa de linearidade 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 $y = 0,0729x + 0,0385$ e $R^2 = 0,9992$.

Figura 4 – Curva de calibração de cloridrato de metformina



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

A Farmacopeia Brasileira (2010), estabelece limites, mínimo, 95,0% e máximo 105,0% para a quantidade declarada de metformina em comprimidos. Neste estudo, foi adotado o mesmo critério para aprovação, pois não existe monografia oficial para a forma farmacêutica em estudo (cápsulas). Todas as amostras apresentaram resultados insatisfatórios como apresentado na tabela 3.

Apesar da maioria das cápsulas, com exceção da farmácia B, apresentarem um peso médio uniforme, isto não garante que tenham a mesma dosagem, pois as mesmas apresentaram o teor de ativo abaixo do limite especificado. Resultado semelhante foi encontrado por Paulo et al., (2011) onde foram analisadas cápsulas de amoxicilina 500 mg, onde as mesmas apresentaram um baixo teor de ativo.

Um dos fatores que podem ter causado esse problema é a falta de homogeneidade no processo de mistura dos pós. É de grande importância na manipulação de cápsulas, a realização de uma mistura de pós bem definida e homogênea, pois isso leva a garantia de uma dose adequada por unidade posológica, sendo uma etapa crítica nas farmácias magistrais (SANTANA et al., 2014).

Em um estudo realizado por Peres (2013), assim como no presente trabalho, as cápsulas de metformina de farmácias magistrais também apresentaram um teor abaixo do preconizado pela Farmacopeia Brasileira.

A determinação da quantidade de fármaco através do doseamento é importante, pois a concentração acima ou abaixo da declarada na fórmula pode representar um risco de intoxicação ou ineficiência terapêutica para o paciente, acarretando diversos problemas (PEIXOTO et al., 2005).

Tabela 3 - Resultado do ensaio de doseamento das amostras cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg nas amostras (A), (B), (C), (D) e (E)

Amostra	Teor (%)				DP	CV (%)	Resultado
	I	II	III	Média			
A	85,60	101,92	66,49	84,67	17,73	20,95	Reprovado
B	13,72	73,39	14,40	33,34	34,25	101,24	Reprovado
C	74,76	39,51	57,06	57,11	17,63	30,86	Reprovado
D	47,33	21,95	59,40	42,89	19,11	44,57	Reprovado
E	90,53	80,52	83,26	84,77	5,17	6,10	Reprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

Observa-se ainda uma grave variação de teor entre as unidades da mesma amostra, reveladas pelos elevados valores de coeficiente de variação, atingido diferenças de valores de 6,10 % na amostra E até 101, 24 % na amostra B.

Além do teor estar abaixo do limite, as dosagens individuais estão muito diferentes nas amostras A, B, C e D, o que compromete a posologia, pois a quantidade de fármaco biodisponível fica muito variável.

5.5 Avaliação da Dissolução

A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece que, no mínimo, 75% do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, após 45 minutos. A tabela 4 mostra que as amostras analisadas das farmácias A, B, C, e E, foram reprovados no teste de dissolução, visto que ao fim desse tempo nenhuma delas atingiu a porcentagem mínima de dissolução preconizada pela Farmacopeia.

Tabela 4 - Resultado do ensaio de dissolução das amostras cápsulas de metformina manipuladas

Amostra	Teor (%)					Resultado
	I	II	Média	DP	CV (%)	
A	133,00	44,66	88,83	62,47	70,32	Reprovado
B	115,56	64,62	90,09	36,02	39,98	Reprovado
C	27,37	32,88	30,12	3,90	12,93	Reprovado
D	78,31	84,77	81,54	4,57	5,60	Aprovado
E	24,14	77,93	51,03	38,04	74,53	Reprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

Se considerarmos os valores da média, as amostras A, B e D estariam aprovadas pois estão acima de 75%, no entanto, apresentaram um coeficiente de variação muito elevado, corroborando os dados de variação de doseamento que sugere falta de homogeneidade dos pós.

Sousa; Alcanfor, (2014), observaram aspectos semelhantes para cápsulas de metformina magistrais 850 mg, em que todas atingiram um desempenho insatisfatório no perfil de dissolução. Tal evento repercute diretamente sobre o usuário já que uma dissolução ineficiente gera um efeito deficiente, considerando-se que essa fase farmacocinética interfere diretamente na ação dos fármacos.

A dissolução *in vitro* constitui um relevante indicativo no que se diz respeito a performance *in vivo* de medicamentos. Dentre todos os testes de controle de qualidade

empregados em diversos estudos científicos, o ensaio de dissolução mostra-se como um dos mais importantes, unindo na sua interpretação vários conceitos físico-químicos (YUKSEL et al., 2000).

Num estudo de Defáveri et al., (2012) analisando cápsulas manipuladas de sibutramina, algumas de suas amostras apresentaram menos que 70% de fármaco dissolvido durante os 45 minutos. Uma baixa quantidade de ativo pode apresentar problemas de biodisponibilidade, causando insucesso para o tratamento do paciente.

A extensão da absorção do fármaco depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, ou seja, pode-se estabelecer uma relação direta dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico, uma vez que, para difundir-se entre os líquidos do trato gastrointestinal e atravessar as membranas biológicas, o fármaco deve encontrar-se dissolvido (BALESTERA, 2019)

Os resultados preliminares obtidos com as amostras manipuladas por estabelecimentos farmacêuticos do sertão da Paraíba despertam preocupação com a qualidade das preparações manipuladas contendo metformina.

Os desvios de qualidade observados neste estudo, ocasionam a perda da efetividade da farmacoterapia, portanto, permitem riscos graves para a saúde dos pacientes. Neste sentido, as Boas Práticas de Manipulação (BPM) acompanhada do controle de qualidade tem papel fundamental na garantia da confiabilidade dos produtos antes da liberação para consumo.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na avaliação físico-química das cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg comercializadas nas farmácias magistrais do Sertão da Paraíba permitiram as seguintes conclusões:

No ensaio de determinação do peso médio das amostras, apenas a amostra B, foi reprovada;

No ensaio de doseamento e dissolução todas as amostras foram reprovadas por apresentarem um teor abaixo do preconizado pela Farmacopeia Brasileira;

De acordo com a Farmacopeia Brasileira todas as Cápsulas de metformina manipuladas em farmácias magistrais do Sertão da Paraíba estão inadequadas para o consumo.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR. L. V.; POPOVICH N. G.; ANSEL H. C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. **5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.**

ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO FILHO, A. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Rev. Bras. Farm**, v. 91, n. 3, p. 119-25, 2010.

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**. 2017;40(Suppl 1):S11-24.

ANFARMAG, Controle de qualidade de insumos e produtos. São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.anfarmag.org.br/controle-de-qualidade-de-insumos-e-produtos>. Acesso em: 10 de agosto de 2019.

ASSUNÇÃO, M. F.; SANTOS, I.; GIGANTE, D. Atenção primária em diabetes no Sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, p. 88-95, 2001.

BALESTERA, A. P. G.; SOARES, P. S. M.; PAIM, C. S.; BAJERSKI, L. Desenvolvimento e validação de teste de dissolução in vitro para comprimidos de bilastina. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, 2019.

BEAGLEY, J.; GUARIGUATA L.; WEIL C.; MOTALA, A. A. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. **Diabetes Res Clin Pract**.103(2):150-60.2014.

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; JUNIOR, A. N.; SALGADO, E. R. N. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 34, n. 3, p.653664, 2010.

BRANDÃO MF. Controle de qualidade na farmácia magistral. In: **___ Guia prático da farmácia magistral**. 4º ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2000.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. **Diário Oficial da União**, 09 out. p. 1-58. 2007.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Vol.2. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.**

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. **Rev Saúde Públ**, 39(4):691-4.2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes**. Brasília, DF, 2018.

CHAMBERLAIN, J.; HERMAN, W. H.; LEAL, S.; RHINEHART, A. S.; SHUBROOK, J. H.; SKOLNIK, N.; KALYANI, R. R. Pharmacological therapy for type 2 diabetes: synopsis of the

2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. **Ann Intern Med.** 166(8):572-8. 2017.

CHIANG, J. L.; KIRKMAN, M. S.; LAFFEL, L. M.; PETERS, A. L. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care.**37(7):2034-54.2014.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. RESOLUÇÃO Nº 467 DE 28 DE NOVEMBRO DE 2007 Define, regulamenta e estabelece as atribuições e competências do farmacêutico na manipulação de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos.

DE SOUSA, N. B.; ALCANFOR, B. Perfil de dissolução e doseamento para cápsulas magistrais de cloridrato de metformina 850 mg manipuladas em três farmácias do distrito federal. Universidade Católica de Brasília. 2014.

DEFÁVERI, M. A. S.; LAPORTA, L. V.; SANTOS, M. R.; SILVEIRA, R. L.; ALVES, M. P.; RUBIM, A. M. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. Disc. Scientia. **Série: Ciências da Saúde, Santa Maria**, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

DEFRONZO R. A. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95. 11. DEFRONZO R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Med Clin North Am.** 88(4):787-835;2004.

DIABETES CARE, VOLUME 33, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2010.

EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **The Lancet**, v. 375, n. 9733, p. 2215-2222, 2010.

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

FNFB 2 - Formulário nacional da farmacopeia brasileira / Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012.

FREITAS, R. F.; SOARES, F. D.; FERNANDES, B. A.; FERNANDES, N. D. S. F.; BATISTA, A. C. A.; EDUARDO, A. M. L. N. QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE CÁPSULAS DE FLUOXETINA MANIPULADAS EM FARMÁCIAS DE MONTES CLAROS-MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 2, 2018.

GAEDE, P.; LUN-ANDERSEN, H.; PARVING, H. H.; PEDERSEN, O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*358(6):580-91. 2008.

GREGG, E. W.; SATTAR, N.; ALI, M. K. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.*4(6):537-47.2016.

HARVEY, R.; CHAMPE P. Farmacologia ilustrada. 2a ed. Porto alegre: Artmed;2002.

International Diabetes Federation. IDF Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.

LAPORTA, L. V.; BRUM, T. F. D.; JÚNIOR, F. D. R. P.; SANTOS, M. R. D.; GONÇALVES, C. A. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2013; 34 (2):235-244.

LARINI, L. *Fármacos e medicamentos*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2009.

LERARIO, A.; CHACRA, A.; PIMAZONI-NETTO A.; MALERBI, D.; GROSS J.; OLIVEIRA, J.; RADUAN, R. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2;35. 2010.

LIU, G.; WEN, J.; GUO, D.; WANG, Z.; HU, X.; TANG, J.; ZHANG, W. The effects of rabeprazole on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese healthy volunteers. *Journal of pharmacological sciences*, v. 132, n. 4, p. 244-248, 2016.

MARCATTO, A. P.; LAMIM, R.; BLOCK, L. C.; BRESOLIN, T. M. B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 26, n. 3, p. 221-225, 2009.

MARINI, D.C.; HIPOLITO, P.C.M.A.; OLIVEIRA SILVA, L. ANÁLISE DE CÁPSULAS DE CAPTOPRIL MANIPULADAS EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO. *FOCO: caderno de estudos e pesquisas*, n. 9, 2017.

MAYER-DAVIS, E.J.; LAWRENCE, J.M.; DABELEA, D.; DIVERS J, ISOM, S.; DOLAN, L.; PIHOKER, C. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med*.376(15):1419-29. 2017.

MOLITCH, M. E.; ADLER, A. I.; FLYVBJERG, A.; NELSON, R. G.; SO, W. Y.; WANNER, C.; MOGENSEN, C. E. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney international*, v. 87, n. 1, p. 20-30, 2015.

NETO, E. M. R.; MARQUES, L. A. R. V.; FERREIRA, M. A. D.; LOBO, P. L. D.; JUNIOR, F. J. G.; CAMARÃO, G. C.; DE MORAES, M. E. Metformina: uma revisão da literatura. *Saúde e Pesquisa*, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

NEWTON, C. A.; RASKIN, P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med*.164(17):1925-31. 2004.

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

PALUDETTI, L. A. Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente? *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 7, n. 5, p. 234-235, 2005.

PAULO, G. D.; MAZZUCO, A. P.; RODOLPHO, J. C.; SALGADO, H. R. N.; MORENO, A. H. Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 14(2), 50-60,2011.

PAVLOVIC, B.; CARVAJAL, C. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 78(3):167-78,2013.

PEIXOTO, M. M.; JUNIOR, A. F. S.; SANTOS, C. A. A.; JUNIOR, E. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de santana - BA. **Infarma**. 16:13-4, 2005.

PEREIRA, N. R. M.; GONZAGA, A. S.; DA SILVA, N. S. B.; MELO, L. A. O uso da metformina como fator para deficiência de vitamina b12: **Revisão integrativa. Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 12, n. 1 (ESP), p. 34, 2019.

PERES, F.G. Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do Cloridrato de Metformina 850mg referência, genérico e similar.2013

PISSATO, S.; PRADO, J. N.; MORAIS, E. C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S. Avaliação da qualidade de cápsulas de fluoxetina. *Acta Farm. Bonaerense*. 25(4):550-4,2006.

QASEEM, A.; HUMPHREY, L.L.; SWEET, D. E.; STARKEY, M.; SHEKELLE, P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012; 156:218-31. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Santa Maria**, v.34, 2013.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 8ª ed.Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. ROXO, D. F.; ARCARO, C. A.; ASSIS, R. P.; OLIVEIRA, J. O.; FREITAS, M.; BRUNETTI, I. L.; BAVIERA, A. M. Iogurte enriquecido com curcumina e metformina reduz a dislipidemia e o estresse oxidativo em ratos diabéticos. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1, 2016.

Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 diabetes: 2016-18. **East Melbourne**, Vic: RACGP; 2016.

ROYO, V. A.; SALDANHA, K. L. A.; XAVIER, M. P.; FREITAS, R. F.; MENEZES, E. V. Análise do medicamento losartana potássica manipulado em farmácias de Montes Claros, MG. **Revista Infarma Ciências farmacêuticas**. v. 26, n. 4, 229-232, 2014.

SANGUINETE, G. H.; CAMPOS NETO, I. P.; GONÇALVES, I. A. R.; MARQUES, M. B. F. Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, **Brasil. Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**. v. 27, n. 4, p. 226-33, 2015.

SANTANA, D. P. D.; GUIMARÃES, S. D. S.; SOUSA, G. D.; MELO, E. K. S. D.; ALBUQUERQUE, M. M. D.; LEAL, L.B. Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**. 35(1):75-79, 2014.

SANTOS, R. D.; GAGLIARDI, A. C. M.; XAVIER, H. T.; MAGNONI, C. D.; CASSANI, R.; LOTTENBERG, A. M. P. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**. 100(1 Supl 3):1-40, 2013.

SCARPELLO, J. H.; HOWLETT, C. S. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes and Vascula. Disease Research*, v. 5, n. 3, p. 157-167, 2008.

SILVA, R. F. Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para a aplicação em farmácias de manipulação. 2007. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – UFF. Niterói, Rio de Janeiro.

SILVA, R. F.; NASCIMENTO, A. P.; MENDONÇA, D. C. Estratégias competitivas no mercado farmacêutico brasileiro: Uma abordagem sobre o setor magistral. XIII SIMPEP-Bauru. SP. Brasil, v. 6, 2006.

SKYLER, J.S.; BAKRIS G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L.; MCELVAINE, A. T. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 66(2):241-55, 2007.

SOTO, A.; IGLESIAS, M. J.; BUÑO, M.; BELLIDO, D. *Endocrinología y Nutrición*, v. 55, p. 39-52, 2008.

YUKSEL, N.; KANI, A. E; BAYKARA, T. Comparacion of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. **Int. J. Pharmac.** v. 209, p. 57-67, 2000.

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.

ZEITLER, P.; FU, J.; TANDON, N.; NADEAU, K.; URAKAMI, T.; BARRETT, T. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014: type 2 diabetes in the child and adolescent. **Pediatr Diabetes**. 15(Suppl 20):26-46, 2014.

APÊNDICE

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 µg/mL	ABS				DP	CV (%)
	I	II	III	Média		
2,5	0,226	0,237	0,222	0,228	0,01	3,50
5	0,399	0,382	0,42	0,400	0,02	4,53
7,5	0,571	0,6	0,553	0,575	0,02	4,29
10	0,752	0,776	0,761	0,763	0,01	1,59
12,5	0,93	0,986	0,96	0,959	0,03	2,92