



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SUPLEMENTO ALIMENTAR A BASE DE  
CÁLCIO DE OSTRAS**

**DANILLO ALENCAR ROSENO**

CUITÉ – PB

2016

**DANILLO ALENCAR ROSENO**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SUPLEMENTO ALIMENTAR A BASE DE  
CÁLCIO DE OSTRAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção de grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2016

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

R815a      Roseno, Danillo Alencar.

Avaliação da qualidade de suplemento alimentar a base de cálcio de ostras. / Danillo Alencar Roseno. – Cuité: CES, 2016.

46 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Suplementos nutricionais. 2. Controle de qualidade. 3. Cálcio. I. Título.

**DANILLO ALENCAR ROSENO**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SUPLEMENTO ALIMENTAR A BASE DE  
CÁLCIO DE OSTRAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG/CES como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

**APROVADO EM 06 / 09 / 2016.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza  
Orientadora  
(UAS/CES/UFCG)

---

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior  
Examinador  
(UAS/CES/UFCG)

---

Prof. Me. Cleildo Pereira de Santana  
Examinador  
(UAS/CES/UFCG)

Aos meus pais, exemplo de humildade e caráter, por toda dedicação, incentivo e amor incondicional, a minha irmã pelo apoio e paciência, ao meu sobrinho por renovar meus dias e enche-los de alegria.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pela sabedoria e por estar comigo em todos os momentos de minha vida.

Aos meus pais Cida e Zilmar, pelos valores repassados, pelo amor transmitido e pela confiança depositada, vocês são exemplos de vida que sempre procuro seguir.

À minha irmã Danielle, pelo apoio, cumplicidade e por sempre acreditar nos meus sonhos, me incentivando a realizá-los.

À Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia, seu corpo docente e demais funcionários do Centro de Educação e Saúde pela contribuição na minha formação acadêmica.

À minha orientadora Júlia Beatriz, pela paciência, dedicação, profissionalismo durante toda minha graduação, projeto de extensão e na construção deste trabalho.

Aos professores da banca examinadora Toshiyuki e Cleildo pela disponibilidade em analisar e enriquecer meu trabalho.

Aos meus amigos que Cuité me presenteou em especial Edileuza e Roseana, que me ajudaram quando a saudade de casa me fazia pensar em desistir.

À todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse sonho se tornasse realidade. Meu muito obrigado!

*“O fruto de um trabalho de amor atinge sua  
plenitude na colheita, e esta chega  
sempre no seu tempo certo.”*

(Autor desconhecido)

## RESUMO

A suplementação de alguns minerais atualmente tem sido necessária para o devido funcionamento do organismo. O cálcio, um mineral essencial que não é produzido pelo organismo, é responsável por inúmeras funções metabólicas, dentre elas a participação do desenvolvimento ósseo. Das doenças que necessitam da implementação desse mineral, a mais comum é a osteoporose e como tratamento e/ou prevenção pode ser indicado o suplemento a base de cálcio de ostras. O controle de qualidade se torna fundamental para garantir a segurança do produto, através de ensaios baseados na legislação adotada. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de suplemento alimentar a base de cálcio de ostras comercializadas na forma farmacêutica cápsulas de quatro marcas de abrangência nacional comercializados via internet através de testes de controle de qualidade físico-químico: Peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo. Observou-se após a realização dos ensaios que no parâmetro peso médio todas as amostras não estavam em conformidade com o compendio oficial, no teste de desintegração, apenas a cápsulas das marcas A e B se desintegraram no tempo estabelecido. Apenas a amostra A alcançou o teor especificado pela maioria das monografias de substâncias que são determinadas pelo método de titulação. No ensaio de uniformidade de conteúdo as amostras B, C e D apresentaram uniformidade e homogeneidade de distribuição do suplemento nas doses individuais.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade, suplementos nutricionais, cálcio.

## ABSTRACT

Supplementation of some minerals has currently been necessary for the proper functioning of the body. Calcium, an essential mineral that is not produced by the body, is responsible for many metabolic functions, including the participation of bone development. Diseases requiring the implementation of this mineral, the most common is osteoporosis and as a treatment and / or prevention may be indicated calcium supplement base oysters. Quality control becomes crucial to ensure the safety of the product, through testing based on the adopted legislation. This study aimed to evaluate the supplement food quality calcium based marketed oysters in pharmaceutical form capsules four nationwide brands sold by Internet through physical-chemical quality control tests: Average weight, disintegration, assay and content uniformity. It was observed after the tests that the average weight parameter, all samples were not in accordance with the official compendium, the disintegration test, only to capsules of brands A and B disintegrated within the allotted time. Only sample A reached the level specified by most monographs of substances which are determined by the titration method. In the content uniformity test samples B, C and D had uniform and homogeneous distribution of the supplement in individual doses.

**Keywords:** Quality control, nutritional supplements, calcium.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Representação esquemática da metodologia para doseamento de carbonato de cálcio em cápsulas de suplemento de cálcio de ostra 500 mg.....	27
<b>Figura 2</b> – Suplemento alimentar a base de cálcio de concha de ostras 500 mg de quatro marcas diferentes.....	29
<b>Figura 3</b> - Pó encontrado no interior das cápsulas do suplemento alimentar a base de cálcio de ostras 500 mg.....	30
<b>Figura 4</b> – Peso médio das amostras do suplemento de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	32
<b>Figura 5</b> – Ensaio de desintegração da amostra C do suplemento de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	34

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> - Composição rotulada das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	31
<b>Tabela 1</b> - Resultados os testes de peso médio das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	32
<b>Tabela 2</b> - Resultados dos testes de desintegração das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	33
<b>Tabela 3</b> - Resultado do doseamento realizado em triplicata das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	35
<b>Tabela 4</b> - Informações contidas nos rótulos dos suplementos alimentares de cálcio de ostras 500 mg.....	36
<b>Tabela 5</b> - Resultado do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.....	37

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IDR	- Ingestão Diária Recomendada
PTH	- Paratormônio
DRI	- Dietary Reference Intakes
BPFC	- Boas Práticas de Fabricação e Controle
DP	- Desvio Padrão
DPR	- Desvio Padrão Relativo
VA	- Valor de Aceitação
LI	- Limite Inferior
LS	- Limite Superior
mg	- Miligrama
kg	- Quilograma
mm	- Milímetro
M	- Molaridade
SV	- Solução Volumétrica
mL	- Mililitro
g	- Grama

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	- Porcentagem
Ca <sup>2+</sup>	- Íon cálcio
CaCO <sub>3</sub>	- Carbonato de cálcio
±	- Mais ou menos
°C	- Grau Celsius
HCl	- Ácido clorídrico
NaOH	- Hidróxido de sódio
'	- Minuto
“	- Segundo
®	- Marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	16
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	16
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	17
<b>3.1 Cálcio</b> .....	17
3.1.1 Aspectos fisiológicos .....	18
3.1.2 Suplementos a base de cálcio .....	20
3.1.3.1 Indicações .....	20
3.1.3.2 Cálcio de ostra .....	21
<b>3.2 Controle de qualidade físico-químico</b> .....	22
3.2.1.1 Peso médio .....	23
3.2.1.2 Desintegração .....	23
3.2.1.3 Doseamento .....	23
3.2.1.4 Uniformidade de doses unitárias .....	24
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	25
<b>4.1 Material</b> .....	25
4.1.1 Amostras e reagentes .....	25
4.1.2 Equipamentos e acessórios .....	25
<b>4.2 Métodos</b> .....	26
4.2.1 Determinação de peso médio .....	26
4.2.2 Teste de desintegração .....	26
4.2.3 Doseamento .....	26
4.2.3.1 Padronização do edetato dissódico 0,05 M para o doseamento de carbonato de cálcio .....	28
4.2.4 Uniformidade de doses unitárias .....	28
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	29
<b>5.1 Avaliação do Peso Médio</b> .....	31
<b>5.2 Avaliação da Desintegração</b> .....	33
<b>5.3 Doseamento</b> .....	34
<b>5.4 Avaliação da uniformidade de doses unitárias</b> .....	36
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	38

<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O cálcio é o mineral presente no organismo humano em maior quantidade, compondo, aproximadamente, de 1,5 a 2% do peso corporal e 39% de todos os minerais do corpo humano. Sua maior parte está presente nos ossos e dentes. O restante se encontra no sangue, fluidos extracelulares e dentro das células dos nossos tecidos, além de participar da regulação de diversos processos fisiológicos importantes (GALLAGHER, 2010). A ingestão e absorção ineficientes deste mineral pode ocasionar problemas como a osteoporose, osteomalácia, tetania, raquitismo e aumento da incidência de hipertensão (REIS, et al., 2003). Tem-se observado no Brasil que o consumo de cálcio está abaixo dos valores considerados ideais, variando de 300 a 500 mg em média nas dietas analisadas, desta maneira, a orientação de utilização de alimentos fortificados ou até mesmo de suplementos deve ser inserida nos grupos de maior risco como medida de saúde preventiva (COZZOLINO, 2012).

De acordo com Carvalho et al. (2004), a população com predisposição a desenvolver osteoporose no Brasil cresceu de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões no ano de 2000, chegando a acometer 35% a 52% das mulheres com mais de cinquenta anos e uma proporção de 19% a 39% dos homens com faixa etária semelhante. Vinte entre cada 100 mulheres são portadoras de doenças osteoporóticas, com 4 milhões e 400 mil casos, um gasto de mais de 1 bilhão e 300 milhões de reais/ano.

Atualmente vários suplementos de cálcio estão acessíveis para comercialização. No entanto, pelo fato de existir variadas fontes de cálcio, há controvérsias a respeito das diferenças na absorção deste mineral. Inúmeros fatores podem influenciar na absorção do cálcio provenientes dos suplementos disponíveis: a fórmula do sal de cálcio, a sua solubilidade e o consumo do nutriente concomitante (MAKI, 2002). Dos suplementos de cálcio disponíveis no mercado, a maior proporção de cálcio elementar está presente no carbonato de cálcio (40%). O pó de conchas de ostras mostrou ser efetivo como suplemento mineral de cálcio, possuindo elevado percentual de carbonato de cálcio (NUNES, 2006). A indústria farmacêutica tem se beneficiado deste mineral extraído das conchas de ostras. Um exemplo são os suplementos alimentares que ajudam na prevenção e no tratamento da osteoporose (SANT'ANNA et. al, 2007).

O controle de qualidade na indústria farmacêutica, segundo o decreto nº 79.094 de janeiro de 1977, é o conjunto de ações que tem por finalidade constatar a qualidade de medicamentos e outros produtos em cada lote. Para que os mesmos atinjam a qualidade

requerida, eles devem satisfazer as normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade. Os testes de controle de qualidade devem ser realizados desde a chegada da matéria-prima, durante a produção e no produto acabado (BRASIL, 2010). Em relação aos nutracêuticos, a garantia de segurança é considerada complexa, sabendo-se que sua utilização de maneira indiscriminada pode colocar em risco a saúde do paciente, tendo em vista o potencial de efeitos adversos provenientes não só das impurezas que podem existir nesses produtos, mas também de suas atividades fisiológicas (DAS, 2007 apud LIRA et al 2009).

Dessa forma, é de grande importância desenvolver mais estudos para analisar a qualidade dos suplementos alimentares a base de cálcio de ostras disponíveis no mercado, com a finalidade de gerar mais conhecimento científico sobre o assunto, fornecendo a população, a partir dos resultados desses estudos, o conhecimento sobre o produto que está consumindo e a confirmação do atendimento aos requisitos de qualidade necessários para ser utilizado.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a qualidade de suplemento alimentar a base de cálcio de ostras comercializadas na forma farmacêutica de cápsulas disponíveis comercialmente.

### **2.2 Objetivos específicos**

- ✓ Realizar testes de controle de qualidade físico-químico: Peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de doses unitárias;
- ✓ Avaliar a equivalência entre os suplementos de cálcio analisados;
- ✓ Avaliar o resultado dos testes segundo parâmetros farmacopéicos.

## 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 3.1 Cálcio

O cálcio é o íon bivalente ( $\text{Ca}^{2+}$ ) mais abundante no organismo, constituindo cerca de 1,5% a 2% do peso corporal humano, majoritariamente nos ossos, sob forma de hidroxiapatita. A parcela restante encontra-se distribuída nos vários tecidos e líquidos extracelulares, desempenhando funções importantes na manutenção da vida, incluindo a coagulação sanguínea, a condução neuromuscular, a excitabilidade da musculatura esquelética e cardíaca, a atividade enzimática e a conservação da integridade e permeabilidade da membrana celular (COZZOLINO, 2007; CARREIRO, 2011; GROPPER; SMITH; GROFF, 2011).

É um elemento fundamental ao organismo, porém não é produzido endogenamente e somente é adquirido através da ingestão diária de alimento que o contém (GRÜDTNER et al., 1997). A principal fonte de cálcio, na dieta, é o leite e seus derivados, que fornecem mais de 40% do cálcio ingerido, por indivíduos adultos, seguido de cereais e derivados, com 30% (SCHUILING; ROBINIA; NYE, 2011). Existem outras fontes alimentares de cálcio, que são: sardinha, moluscos, ostras, salmão, leguminosas e vegetais de folhas verdes escuras, tais como couve, folhas de mostarda, brócolis, nabo e outros (BUENO; CZEPIELEWSKI, 2008). Contudo, o cálcio presente nos alimentos de origem vegetal pode apresentar sua absorção reduzida devido à presença de fitato, oxalato e fibras (BUZINARO; ALMEIDA; MAZETO, 2006).

O consumo de cálcio pode ser otimizado de três maneiras: mudanças do comportamento alimentar, incluindo aumento do consumo de alimentos naturalmente ricos em cálcio; consumo de alimentos fortificados com cálcio; ou com a utilização de suplementos. Os alimentos fortificados com cálcio fornecem uma escolha adicional para atingir as recomendações. Entretanto, atenção especial deve ser dedicada na seleção de produtos que serão fortificados, para que se possa atingir os grupos específicos que apresentam maior dificuldade em alcançar as recomendações de cálcio. O uso de suplementos também pode ser efetivo na otimização do consumo de cálcio em indivíduos que não alcançam a recomendação (CASHMAN, 2002).

Segundo a RDC nº 296 de 22 de Setembro de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os valores de IDR (Ingestão Diária Recomendada) para cálcio são:

adultos e lactantes 1000 mg, lactentes de 300 a 400 mg, crianças na faixa etária de 1 a 10 anos de 500 a 700 mg, grávidas 1200 mg (BRASIL, 2005).

A absorção de cálcio está intrinsecamente relacionada com a capacidade absorptiva do intestino, a quantidade do mineral ingerida, a faixa etária e as condições clínicas do indivíduo, de modo que quando a oferta é pequena, a absorção torna-se aumentada e vice-versa. Desta forma, quanto maior a necessidade do organismo e menor a oferta desse mineral, mais eficiente será a absorção (GRÜDTNER; WEINGRILL; FERNANDES, 1997; BUZINARO; ALMEIDA; MAZETO, 2006).

Vários fatores afetam a absorção do cálcio no intestino. O nível da vitamina D, o ambiente ácido do estômago, a idade, o nível de estrogênio, e a ingestão de fibra alimentar desempenham um papel na absorção do cálcio. Baixos níveis de vitamina D são associados com prejuízos na absorção do cálcio. Esses baixos níveis de vitamina D podem ser devido à falta de ingestão dietética ou suplementação ou também devido à falta de exposição solar. Em indivíduos com deficiência de vitamina D, somente 10% a 15% do cálcio dietético é absorvido (STRAUB, 2007). A lactose, o caseinato e o citrato presentes no leite tornam o cálcio mais solúvel, o que explica a melhor absorção nesta fonte alimentar em relação a outras. Portanto, dietas com restrições de lactose podem prejudicar a absorção de cálcio (ALMEIDA, 2011). Ácido fítico, ácido oxálico, celulose, alginatos, álcool, antiácidos, bloqueadores da secreção ácida, colestiramina e tetraciclina diminuem a absorção do cálcio por redução da solubilidade, quer por alteração do pH, quer por formação de sais insolúveis como fitato e oxalato de cálcio (TUCKER et al., 2006).

### 3.1.1 Aspectos fisiológicos

O cálcio desempenha funções estrutural e reguladora. A função estrutural principal está associada ao desenvolvimento e à formação óssea. O cálcio nos ossos deve estar em equilíbrio com o cálcio sanguíneo; a regulação do cálcio plasmático é controlada por um complexo sistema fisiológico hormonal, que envolve os hormônios paratireoidianos (paratormônio), tireoidiano (calcitonina), e o calcitriol (forma biologicamente ativa da vitamina D) (SHILLS et al., 2003).

O paratormônio (PTH) é um hormônio fundamental no controle da homeostase do cálcio, agindo direta ou indiretamente em órgãos relacionados ao armazenamento, à excreção e à absorção desse íon bivalente. Tal hormônio é um polipeptídico linear composto de 84

resíduos de aminoácidos, segregado pelas células principais das quatro glândulas paratireóides, localizadas posteriormente à glândula tireóide – atrás de cada pólo superior e inferior da tireóide. Ao ser sintetizado, este é transportado pelo retículo endoplasmático rugoso e então estocado em vesículas secretórias nas glândulas paratireóides (BERGWITZ; JUPPNER, 2010).

Discreta queda dos níveis circulantes de cálcio, aproximadamente 10%, é suficiente para aumentar a secreção de PTH em 200% a 300%, que dará início ao processo de mobilização de cálcio em direção ao sangue periférico (PAULA et al., 2001; LANNA et al., 2002).

A liberação de PTH aumenta a excreção urinária de fosfato. Com a redução do fosfato plasmático e a elevação do PTH ocorre a ativação da vitamina D no rim, aumentando assim a reabsorção renal de cálcio. O PTH também estimula os osteoclastos a realizarem a reabsorção óssea; a vitamina D ativada promove maior absorção intestinal de cálcio. Tudo ocorre para elevar a calcemia. O hormônio que atua como feedback em relação à liberação de PTH é a calcitonina, que tem seus locais de ligação no rim, no osso e no sistema nervoso central. É liberada em resposta à elevação da calcemia (SHILLS et al., 2003).

A deficiência do cálcio pode acarretar problemas ósseos, causando na criança raquitismo, caracterizado pelo crescimento ósseo anormal, além de deformidades das extremidades dos ossos longos. A deficiência crônica é uma das causas mais importantes da redução da densidade mineral óssea e da osteoporose (MAHAN, ARLIN, 1994; BRODY, 1998).

A nefrolitíase cálcica representa 85% do total das litíases renais e ocorre devido ao aumento dos níveis de oxalato, cálcio e ácido úrico urinários ou diminuição do citrato urinário (GOMES et al., 2005) A maior proporção dos cálculos renais é de constituição mista, sendo composta por aproximadamente 30% de monominerais (GOMES et al., 2005). Dentre os minerais mais frequentes, está o oxalato de cálcio (GOMES et al., 2005; TAYLOR, CURHAN, 2007) que apresenta de 40% a 50% da excreção urinária proveniente da dieta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006). Seu excesso também pode causar anorexia, dificuldade de memorização, depressão, irritabilidade e fraqueza muscular. (BELL, 1979; BASHOUR, BASHA E CHENG, 1980).

### 3.1.2 Suplementos a base de cálcio

Embora os indivíduos devam ser encorajados a ingerir o cálcio através da dieta, a suplementação desse nutriente pode ser necessária em indivíduos que restringem ou eliminam o leite e seus derivados da dieta; em indivíduos com doenças que envolvam o metabolismo ósseo; na alergia alimentar; entre outros (MILLER; JARVIS; MCBEAN, 2001).

Os suplementos de cálcio são geralmente apresentados na forma de sais ou combinações de sais, por exemplo, carbonato, citrato, lactato e fosfato, e em menor proporção o gluconato, glubionato, gluceptato (FISHBEIN, 2004).

Dentre os suplementos, o mais recomendado é o carbonato de cálcio ( $\text{CaCO}_3$ ), por apresentar a maior quantidade de cálcio elementar (40%), mas existem outros sais como o fumarato de cálcio, que disponibiliza 30,8% de cálcio elementar, o citrato, 30%, o fosfato (dibásico), 24,4%, o fosfato (tribásico), 38,8%, o lactato, 18,4% e o glutamato, 9% (CAMPOS et al., 2003; HANZLIK; FOWLER; FISHER, 2005).

Além do carbonato de cálcio ser bastante utilizado em medicamentos como suplemento de cálcio, também pode ser utilizado como excipiente com função de diluente em formulações farmacêuticas sólidas. É encontrado em forma de cristais ou de pó branco, insípido e inodoro, é bastante insolúvel em água e em etanol (RAYMOND, 2006).

De acordo com a portaria n. 40 de 13 de janeiro de 1988 o limite seguro a suplementação de cálcio elementar é de até 1500 mg/dia em adultos, lactentes 150mg/kg peso corporal até o limite de 1200mg e pediátrico 80mg/kg peso corporal até o limite de 1500mg. Quando os níveis diários do cálcio indicado situarem até o limite considerado seguro, a venda do suplemento não exige prescrição médica. Porém quando os níveis diários indicados forem superior ao limite considerado seguro ou estiver contido em formulações para uso injetável, a venda do suplemento nutricional passa a exigir a prescrição médica (BRASIL, 1998).

#### 3.1.3.1 Indicações

A suplementação de cálcio deve ser considerada para indivíduos que não alcançam a ingestão adequada, a qual é de 1000 mg por dia para homens com idade entre 31 a 70 anos e 1200 mg por dia para homens a partir de 70 anos de idade. Para as mulheres com idade entre 31 a 50 anos, a recomendação é de 1000 mg por dia e a partir de 51 anos a recomendação de cálcio é de 1200 mg diárias, de acordo com a Dietary Reference Intakes – DRIs de 1997 do

Institute of Medicine (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES). Também para indivíduos com osteopenia ou osteoporose, mulheres perimenopausal e pós-menopausa, mães que amamentaram vários bebês, vegetarianos, mulheres amenorréicas, moradores de instituições de longa duração e indivíduos com intolerância à lactose ou recebendo terapia corticosteroide. Da mesma forma para pacientes com inflamações intestinais ou doença celíaca (STRAUB, 2007).

O uso terapêutico inicial do carbonato de cálcio foi como antiácido sendo atualmente, prescrito em diversas situações clínicas. O fármaco mineral é empregado para prevenção e tratamento da osteoporose, reposição de cálcio e como quelante de fósforo em urêmicos. Nos pacientes renais crônicos o mesmo tem sido amplamente utilizado na prevenção ou tratamento do hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia renal, devido à menor incidência de reações adversas em relação ao hidróxido de alumínio (CARR & SHANGRAW, 1987; PLANZ et al, 1994). É utilizado em tratamentos crônicos, sendo de grande importância a adesão do paciente ao esquema terapêutico (CLEARY et al., 1995)

### 3.1.3.2 Cálcio de ostra

A indústria farmacêutica tem se beneficiado do carbonato de cálcio extraído das conchas de ostras. Um exemplo são os suplementos alimentares que auxiliam no combate e prevenção da osteoporose, pois possui elevado percentual de carbonato de cálcio. Cientistas americanos mostraram que no combate a tensão pré-menstrual, o cálcio de concha de ostra reduziu em 50% os sintomas, diminuindo consideravelmente a depressão e as cólicas. (SANT'ANNA et. al, 2007). Estudos feitos com pessoas idosas, no Japão, confirmam que o carbonato extraído das conchas é absorvido com maior eficiência pelo intestino e aumenta a densidade mineral dos ossos, principalmente na região lombar em pessoas com deficiência em cálcio, hiperparatireoidismo secundário (FUJITA, 1990). O Brasil, apesar de possuir uma grande extensão litorânea, importa suplementos de cálcio, inclusive pó de conchas de ostras (NUNES, 2006).

O processo de obtenção do pó de concha de ostras realizado por Nunes e colaboradores (2006) iniciou-se com a submissão das conchas de ostras a uma triagem com o objetivo de separar materiais estranhos ou partes alteradas do material, procedendo-se a uma lavagem mecânica com detergente para remoção de produtos orgânicos. Após a lavagem, as conchas são imersas em solução de hipoclorito de sódio 1% por 24 horas e secas em estufa a

100°C por 2 horas, para a remoção dos resíduos de cloro. As conchas de ostras secas foram trituradas em moinho de facas e martelo e tamisadas em malha de aproximadamente 0,5 mm. A coleta do pó foi feita de forma seletiva, retornando à trituração o pó mais grosseiro. Leva-se o pó novamente à estufa para esterilização a uma temperatura de 100°C por 2 horas, de forma a eliminar as possíveis contaminações ocorridas durante o processo de tamisação.

### **3.2 Controle de qualidade físico-químico**

A avaliação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública. A qualidade para medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também, legal, ético e moral (GIL, 2007). A avaliação da qualidade dos medicamentos é uma etapa imprescindível para que possa ocorrer a disponibilização do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO et al., 2005).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010a) Controle de qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade.

O Controle de Qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a sua qualidade seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais; deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto (BRASIL, 2003).

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. Conforme a resolução nº 67, as farmácias de manipulação devem realizar para as formas farmacêuticas sólidas, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, características organolépticas e peso médio. Para monitorar o processo magistral devem ser realizadas análises de determinação de teor e uniformidade do princípio

ativo, de no mínimo duas fórmulas, a cada três meses de uma unidade farmacotécnica que contenha o fármaco em quantidade igual ou inferior (BRASIL, 2007; GIANOTTO et al., 2008).

#### 3.2.1.1 Peso médio

A determinação de peso médio visa informar a homogeneidade por unidade do lote e constitui-se numa ferramenta essencial para o controle de qualidade, podendo indicar a ineficiência do processo de pesagem e enchimento. O peso das formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) de uso interno é uma característica da qualidade e fundamental para a avaliação da eficácia e confiabilidade do processo. Também é importante a avaliação do desvio padrão que reflete a variação e os desvios em relação à média (PALUDETTI, 2005). Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a) a variação de peso aceitável para cápsula de gelatina dura apresentando peso médio inferior a 300 mg é de  $\pm 10\%$  e  $\pm 7,5\%$  para cápsulas com peso médio superior a 300 mg. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto.

#### 3.2.1.2 Desintegração

O teste de desintegração baseia-se na determinação de tempo em que uma cápsula ou comprimido se desfaz em meio aquoso aquecido a  $37^{\circ}\text{C}$ , num sistema em movimento (ascendente e descendente), pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pela forma farmacêutica após ser ingerido pela via oral, passando pelo trajeto boca, estômago e intestino (BRASIL, 2011). A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (BRASIL, 2010a).

#### 3.2.1.3 Doseamento

A determinação do teor de substância ativa permite verificar a quantidade de fármaco presente em uma preparação farmacêutica. É um ensaio de extrema importância, uma vez que os teores de princípio ativo abaixo dos limites especificados podem levar à ineficiência do efeito terapêutico. Por outro lado, teores acima dos limites podem resultar em efeitos tóxicos.

Portanto, a determinação do teor é essencial para a avaliação da qualidade dos medicamentos (PEZZINI et al., 2004).

#### 3.2.1.4 Uniformidade de doses unitárias

O método mais utilizado para o preparo de cápsulas manipuladas é o chamado processo de produção por nivelamento de superfície, sendo a acuidade da técnica do operador determinante na distribuição dos pós da forma mais homogênea possível (PISSATTO et al., 2006). Mesmo que as cápsulas apresentem um peso médio uniforme, isso não garante que tenham a mesma dose, pois o processo de mistura pode não ser homogêneo.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O método de Uniformidade de Conteúdo para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. Outro método utilizado para avaliar se o componente ativo está próximo da quantidade declarada é o método de variação de peso. Esta metodologia se baseia nos valores do peso médio e do doseamento. A aplicação dos métodos é de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do componente ativo (BRASIL, 2010a).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Materiais

#### 4.1.1 Amostras e reagentes

As amostras tratam-se de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg de diferentes indústrias de suplemento alimentar comercializadas em drogarias e lojas de suplementos. As mesmas foram obtidas através de compra pela internet.

Em relação aos reagentes, foram utilizados:

- ✓ Ácido clorídrico 0,1 M;
- ✓ Edetatodissódico 0,05 M (Alphatec);
- ✓ Hidróxido de sódio;
- ✓ Indicador azul de hidroxinaftol (Dinâmica<sup>®</sup>);
- ✓ Carbonato de cálcio (Dinâmica<sup>®</sup>).

#### 4.1.2 Equipamentos e acessórios

- ✓ Balança analítica, mod. AY 220, Marte, Minas Gerais – BR;
- ✓ Desintegrador de cápsulas e comprimidos, mod. 300-1, Nova Ética, São Paulo – BR;
- ✓ Suporte universal;
- ✓ Agitador magnético;
- ✓ Barras magnéticas;
- ✓ Vidrarias diversas:
  - Vidro de relógio;
  - Erlenmeyers;
  - Béqueres;
  - Bastões de vidro;
  - Pipeta graduada;
  - Funil de vidro;
  - Proveta;
  - Bureta.

## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Determinação de peso médio

O peso médio das cápsulas de suplementos alimentares a base cálcio de ostras foi realizado conforme preconiza a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). Inicialmente pegou-se 20 cápsulas cheias da amostra e fez a pesagem individualmente em balança analítica, em seguida retirou-se cuidadosamente todo o suplemento do interior das cápsulas com o auxílio de uma haste contendo um algodão na sua extremidade e novamente pesou-se individualmente as 20 unidades vazias. Logo em seguida após a pesagem foi realizado a determinação da massa do material que estava no interior de cada cápsula, esse resultado foi obtido através da diferença da massa das cápsulas cheias e a massa das cápsulas vazias. Posteriormente com os valores obtidos foram realizados cálculos estatísticos para determinar desvio padrão e desvio padrão relativo. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

### 4.2.2 Teste de desintegração

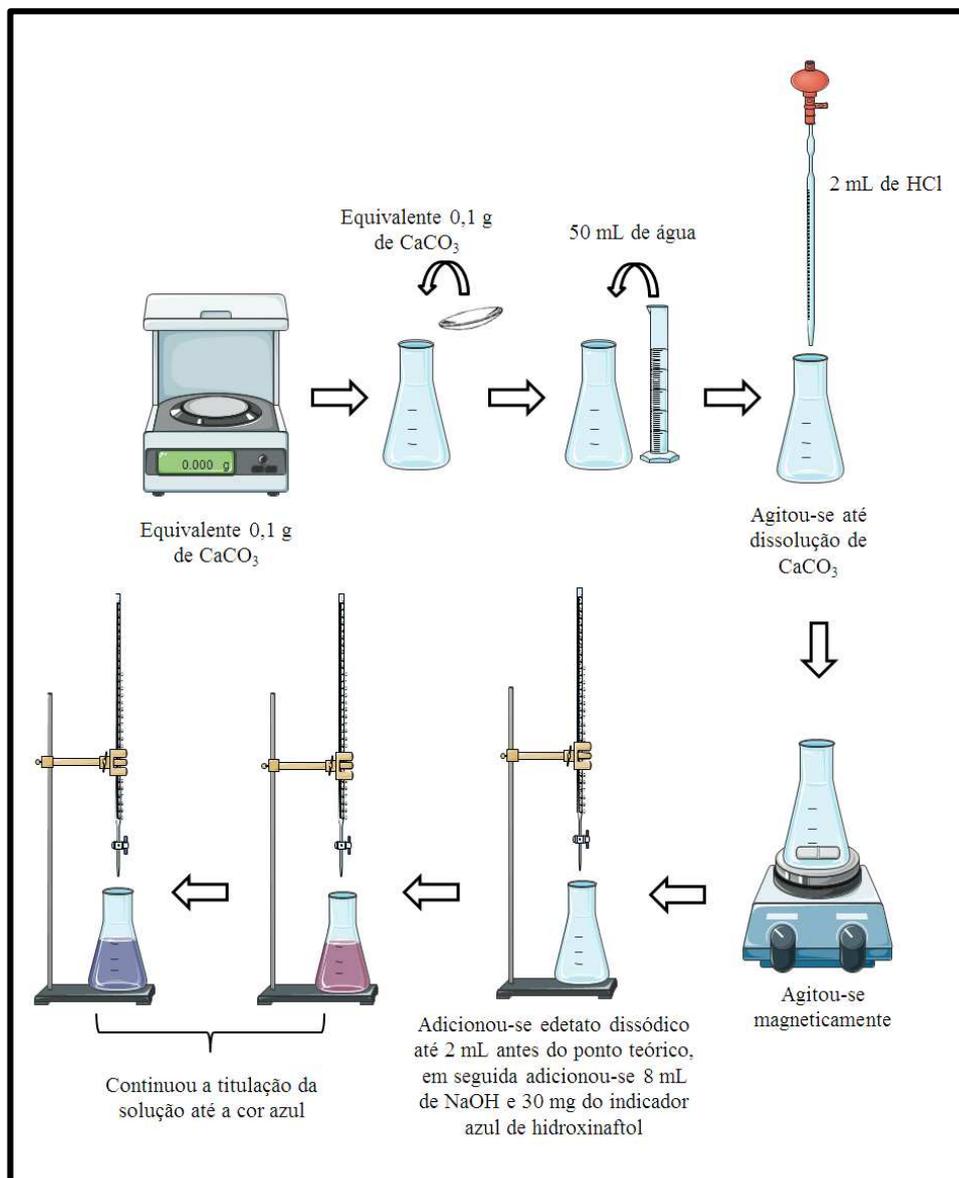
O teste de desintegração das cápsulas do suplemento a base de cálcio de ostras foi realizado como descrito da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). Foi utilizado seis cápsulas de cada marca do suplemento, cada cápsula foi colocada em cada tubo da cesta sem adicionar os discos, em seguida o aparelho foi acionado. A água do aparelho serviu como líquido de imersão ficando mantida a  $37 \pm 1$  °C e ficando em observação por 45 minutos. Após esse período todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

### 4.2.3 Doseamento

O doseamento do carbonato de cálcio no suplemento alimentar foi determinado pelo método preconizado pela 5ª edição da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010a). Primeiramente foram pesados exatamente o equivalente a 0,1 g de carbonato de cálcio, e foi transferida para um erlenmeyer de 250 mL. Foi adicionado 50 mL de água e 2 mL de ácido

clorídrico diluído e foi coberto com vidro de relógio e agitado até a dissolução do carbonato de cálcio. Em seguida foi calculado o ponto de equivalência teórico e titulou-se com edetatodissódico 0,05 M SV até aproximadamente 2 mL antes deste volume. Posteriormente foi adicionado 8 mL de hidróxido de sódio SR e 30 mg do indicador azul de hidroxinaftol. Continuando a titulação com edetatodissódico 0,05 M SV até cor azul. Cada mL de edetatodissódico 0,05 M SV equivale a 5,004 mg de  $\text{CaCO}_3$ . Para cada amostra o ensaio foi realizado em triplicata.

**Figura 1** – Representação esquemática da metodologia para doseamento de carbonato de cálcio em cápsulas de suplemento de cálcio de ostra 500 mg.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

#### 4.2.3.1 Padronização do edetato dissódico 0,05 M para o doseamento de carbonato de cálcio

Foram pesados exatamente cerca de 200 mg de carbonato de cálcio. Foi transferido para um erlenmeyer de 400 mL e adicionado 10 mL de água. Agitou-se e cobriu o copo com vidro de relógio. Juntou-se 2 mL de ácido clorídrico diluído e agitou-se até dissolução do carbonato de cálcio. Lavou-se as paredes do erlenmeyer e o vidro de relógio com água até cerca de 100 mL. Continuou-se agitando, magneticamente. Adicionou-se 30 mL da solução de edetatodissódico a partir de bureta de 50,0 mL. Juntou-se 15 mL de hidróxido de sódio SR e 30 mg do indicador azul de hidroxinaftol. Continuou a titulação da solução de edetatodissódico até cor azul.

#### 4.2.4 Uniformidade de doses unitárias

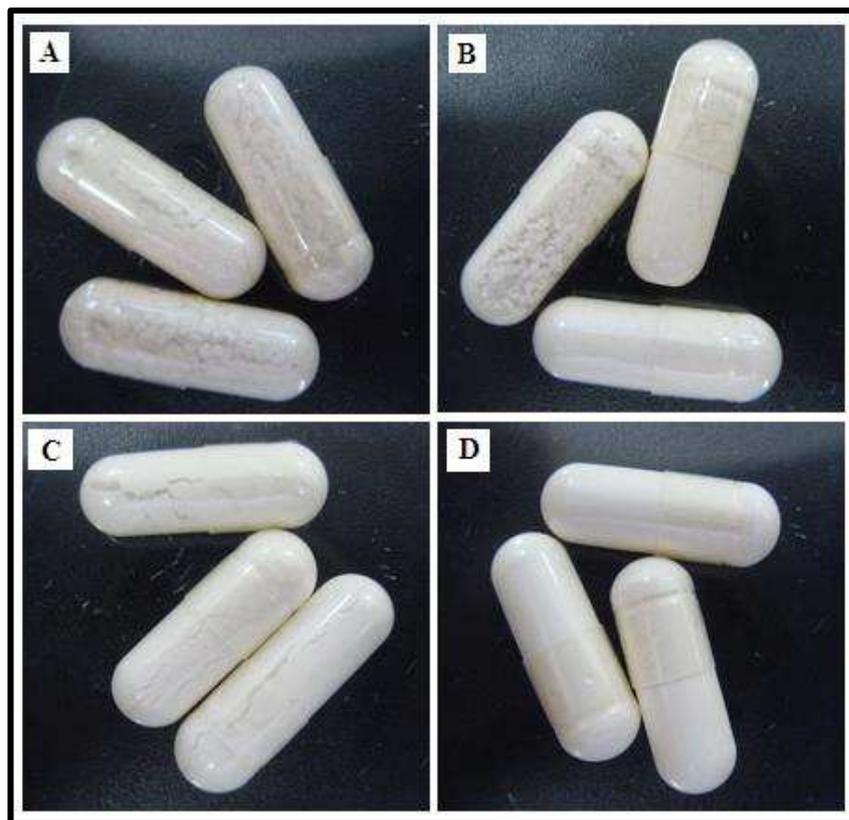
Para determinar a uniformidade de doses unitárias das cápsulas do suplemento alimentar de cálcio foi realizado pelo método de variação de peso descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). A quantidade de fármaco por unidade foi estimada pelo método de variação de peso, conforme indicação da Farmacopéia Brasileira, para cápsulas duras contendo 25 mg ou mais de substância ativa compreendendo 25 % ou mais em proporção a massa do conteúdo. A partir do resultado do doseamento e das massas individuais, assumindo-se a distribuição homogênea do componente ativo. Inicialmente foram pesadas exatamente e individualmente 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Foi removido, cuidadosamente, o conteúdo e as cápsulas vazias foram pesadas. Posteriormente foi calculado a massa do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, foi estimada a quantidade de componente ativo em cada cápsula. Em seguida foram expressos os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade dos suplementos a base de cálcio de ostras foi realizada pelos testes físico-químicos peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de doses unitárias. Foram utilizadas quatro amostras de marcas diferentes, de abrangência nacional, obtidas via internet, e as mesmas foram identificadas como amostras A, B, C e D (figura 2).

Observando o aspecto físico das cápsulas ensaiadas, percebe-se que as amostras A, B e C não tiveram seus invólucros totalmente preenchidos, diferentemente do que foi encontrado na amostra D que aparentemente apresentou um conteúdo compactado.

**Figura 2** – Suplemento alimentar a base de cálcio de concha de ostras 500 mg de quatro marcas diferentes.



Fonte: Arquivos do autor, 2016.

Quanto ao conteúdo do interior das cápsulas, apresentaram particularidades individuais. O pó encontrado nas cápsulas da amostra A possui uma cor amarelada, com partículas relativamente grandes e agregadas. A amostra B detém um pó de coloração amarronzada, visivelmente com baixas características de fluxo. A amostra C dispõe de um pó

de cor branca, possuindo boas características de fluxo e a amostra D possui um pó com coloração branca e granulometria aparentemente reduzida (figura 3).

**Figura 3** - Pó encontrado no interior das cápsulas do suplemento alimentar a base de cálcio de ostras 500 mg.



Fonte: Arquivos do autor, 2016.

Deste modo, percebe-se a importância das características das partículas dos pós durante a produção. O tamanho reduzido das partículas interfere sobre o fluxo dos pós, onde partículas de tamanhos diferentes tendem a segregar quando permanecem em repouso, viabilizando falha na uniformidade de distribuição do princípio ativo, ocasionado doses erradas (THOMPSON, 2006).

Analisando a composição declarada nos rótulos dos produtos (quadro 1), a amostra A assim como as amostras C e D, apresentaram apenas o carbonato de cálcio como componente da formulação. A amostra B, além do carbonato de cálcio apresentou os seguintes excipientes: Silicato de magnésio utilizado em formulações farmacêuticas orais como um antiúctante e de agente de deslizamento e o dióxido de silício que apresenta características funcionais nas formulações sólidas de agente antiúctante e deslizante, sendo este utilizado para melhorar

características de fluxo facilitando o processo de enchimento das cápsulas (ROWE et al., 2009).

**Quadro 1** – Composição rotulada das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.

Componente	Propriedade	Amostras			
		A	B	C	D
Carbonato de Cálcio	Suplemento Mineral	X	X	X	X
Silicato de Magnésio	Antiumectante/deslizante		X		
Dióxido de Silício	Antiumectante/deslizante		X		

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

### 5.1 Avaliação do Peso Médio

O ensaio de peso médio é realizado para analisar se as unidades de um mesmo lote encontram-se homogênea (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000). O ensaio é executado em formas farmacêuticas, tanto para produtos de dose única quanto de doses múltiplas, e é realizado com balança analítica que apresenta uma precisão e exatidão apropriada. O peso médio é determinado pelo resultado da somatória dos pesos individuais de cada unidade pelo número de amostras analisadas (GIL, 2007).

As amostras A, B, C e D foram pesadas, posteriormente calculado o peso médio (tabela 1). A amostra A obteve peso médio de 0,5040 g, o limite de variação foi de  $\pm 7,5\%$ , com variação mínima de  $\pm 0,0378$  g e variação máxima de  $\pm 0,0756$  g. A amostra B obteve peso médio de 0,5318 g, o limite de variação foi de  $\pm 7,5\%$ , com variação mínima de  $\pm 0,0399$  g e variação máxima 0,0798 g. A amostra C obteve peso médio de 0,6176 g, com limite de variação  $\pm 7,5\%$ , com variação mínima de  $\pm 0,0463$  g e variação máxima de 0,0926 g. A amostra D obteve peso médio de 0,6910 g, com limite de variação  $\pm 7,5\%$ , variação mínima de 0,0518 g e variação máxima de 0,1036 g.

**Tabela 1** – Resultados os testes de peso médio das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.

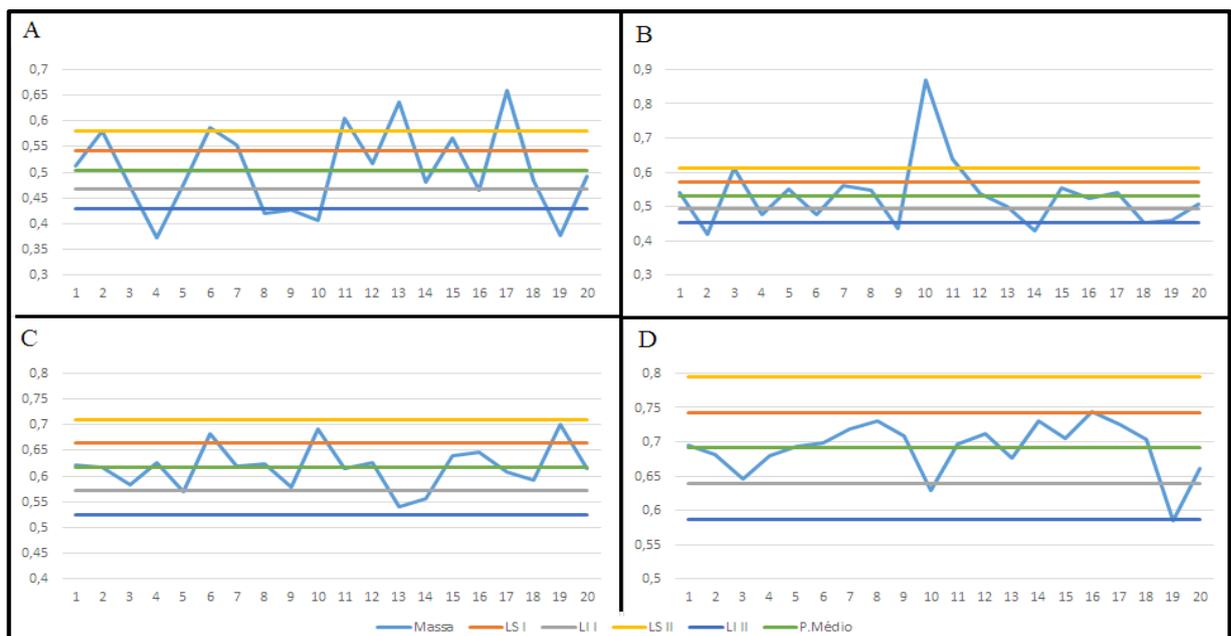
Ensaio peso médio	Amostras			
	A	B	C	D
Massa média (g)	0,5040	0,5318	0,6176	0,6910
DPR (%)	16,05	18,15	6,65	5,38
Resultado	Reprovado	Reprovado	Reprovado	Reprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010a), para cápsulas de gelatina dura contendo doses superiores a 300 mg a variação de peso admissível é de  $\pm 7,5\%$ , não sendo permitidas mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação. Portanto, as amostras A, B, C e D não estão em conformidade ao que é preconizado pela Farmacopéia Brasileira, pois excederam os limites de variação permitido.

A figura 4 apresenta o comportamento das amostras A, B, C e D de cápsulas de suplemento alimentar de cálcio de ostras 500 mg, ficando explícito que as amostras A, B, C e D ultrapassaram os limites especificados no compêndio farmacêutico oficial brasileiro. Das amostras analisadas, embora reprovadas, a que apresentou menor variação foi a amostra D.

**Figura 4** – Peso médio das amostras do suplemento de cálcio de concha de ostras 500 mg.



Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

O desvio padrão mede a amplitude da variação em torno da média, de conjunto de medidas. Já o desvio padrão relativo é utilizado para expressar a relação percentual da estimativa do desvio padrão com a média dos valores obtidos, sendo de grande importância, pois pode ser utilizado como fator de definição da variabilidade do processo produtivo (FERREIRA, 2002).

Embora não seja um critério de reprovação adotado pela Farmacopeia Brasileira para avaliação do peso médio, o desvio padrão e o desvio padrão relativo indicam se o processo de enchimento das cápsulas foi realizado de forma uniforme e homogêneo. Concluindo que quanto maior a variação de peso encontrada nas cápsulas ensaiadas, maior o desvio padrão e desvio padrão relativo e menor a uniformidade e homogeneidade.

Marcatto et al., (2005) em uma avaliação de qualidade de cápsulas de captopril 25 mg, no parâmetro do peso médio, 50% das amostras estavam reprovadas, podendo deduzir que ocorreram falhas no processo de encapsulamento, com má distribuição do pó durante o processo. A ausência de uniformidade na massa das unidades, fora dos limites especificados pode ocasionar problemas com sub dose ou doses excessivas, com possíveis efeitos adversos.

## 5.2 Avaliação da Desintegração

Quanto a este parâmetro, a Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a) expõe as especificações necessárias para a realização do teste de desintegração de cápsulas e comprimidos. Para cápsulas o máximo de tempo permitido para que ocorra totalmente a desintegração é de 45 minutos. Considera-se que a desintegração foi completa quando não se observa nenhum fragmento das cápsulas nos cestos.

**Tabela 2** – Resultados dos testes de desintegração das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.

Ensaio de desintegração	Amostras			
	A	B	C	D
Tempo	12'58"	14'11"	*	*
Resultado	Aprovado	Aprovado	Reprovado	Reprovado

\*Não ocorreu total desintegração durante o tempo preconizado pelo compendio oficial.

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Os dados do teste de desintegração estão demonstrado na tabela 2. As amostras A e B cumpriram com as especificações oficiais. Nas amostras C e D apesar de as cápsulas terem desintegrado, o pó permaneceu compacto dentro dos cestos após 50 minutos (Figura 5).

**Figura 5** – Ensaio de desintegração da amostra C do suplemento de cálcio de concha de ostras 500 mg.



Fonte: Arquivos do autor, 2016.

As cápsulas e os comprimidos, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, depois de serem administradas no organismo humano, devem sofrer os processos de desintegração e dissolução com o objetivo de liberar o seu princípio ativo, deixando-o disponível em uma quantidade adequada para que seja absorvido (HANSON, 1991). O teste é de grande relevância, pois a desintegração influencia de modo direto na absorção, biodisponibilidade e na ação do fármaco. Sendo assim, é indispensável que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato das mesmas para que o princípio ativo permaneça disponível e desempenhe sua ação terapêutica (SIMCH, 2013).

### 5.3 Doseamento

O ensaio de doseamento dos fármacos tem por finalidade determinar a quantidade de princípio ativo presente na forma farmacêutica a ser administrada no organismo. Este ensaio é

de grande importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos (BRASIL, 2010a).

O doseamento foi realizado em triplicata nas amostras A, B, C e D por titulação (Tabela 3). A amostra A apresentou um teor médio de 90,23% e desvio padrão de 0,59. A amostra B um teor médio de 70,03% e desvio padrão de 4,85. A amostra C apresentou um teor médio de 72,60% e desvio padrão de 5,44. A amostra D apresentou um teor médio de 113,18% e desvio padrão de 2,14.

**Tabela 3** – Resultado do doseamento realizado em triplicata das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.

Teor do princípio ativo	Amostras			
	A	B	C	D
<b>I</b>	89,89	75,51	66,78	111,46
<b>II</b>	89,89	68,32	73,45	112,49
<b>III</b>	90,92	66,26	77,56	115,57
<b>Média</b>	90,23	70,03	72,60	113,18
<b>DP</b>	0,59	4,85	5,44	2,14
<b>DPR (%)</b>	0,66	6,93	7,50	1,89

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Pela inexistência de monografia oficial para cápsulas de suplemento alimentar contendo carbonato de cálcio derivado de concha de ostras, o limite de variação que é aceito em relação à quantidade da substância ainda não foram estipulado, porém, para a grande maioria o limite é de, no mínimo, 90% e no máximo 110% da quantidade declarada do ativo. Sendo assim as amostras B, C e D foram consideradas reprovadas.

Durante a padronização do doseamento de carbonato de cálcio realizado em triplicata, foi encontrado um desvio padrão relativo de 1,89%, valor considerado baixo garantindo a confiabilidade do método para a avaliação do produto, podendo afirmar que a elevada discrepância nos produtos da marca B e C está relacionada a pouca qualidade inerente aos mesmos.

Para a amostra C, apesar da massa média obtida ter apresentado um valor superior da quantidade declarada no rótulo de carbonato de cálcio, no teste de doseamento a mesma demonstrou um teor abaixo do esperado, o que pode inferir que houve uma degradação da substância ou a mesma não estava na sua forma pura. Já a amostra D, a quantidade do teor

encontrado no teste apontou um valor superior da quantidade que é aceita, uma situação esperada, pois a massa média da amostra D foi superior a quantidade descrita no rótulo. Atribui esses resultados a baixa qualidade dos produtos, devido a pouca ou nenhuma fiscalização destes suplementos por ser produtos isentos de registro.

Sabendo-se que o carbonato de cálcio encontrado nas conchas de ostras apresenta 40% do cálcio elementar, e analisando as informações contidas nos rótulos dos produtos, encontramos a quantidade de cálcio recomendada para uso diário (tabela 4). Percebemos que as amostras A, B e D apresentaram valores inferiores a quantidade declarada no rótulo. Por outro lado a amostra C apresentou valor superior a quantidade declarada.

**Tabela 4** – Informações contidas nos rótulos dos suplementos alimentares de cálcio de ostras 500 mg.

Amostras	Informação rotulada de carbonato de cálcio	Quantidade de cálcio rotulada	Cálcio encontrado pelo teor	
			mg	%
A	04 cápsulas – 2000 mg	800 mg	721,84	90,23
B	05 cápsulas – 2560 mg	985 mg	717,10	72,80
C	08 cápsulas – 4000 mg	920 mg	1161,60	126,26
D	04 cápsulas – 1000 mg	1000 mg	905,44	90,54

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

A concentração de princípio ativo abaixo da concentração declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento, representando risco à saúde do paciente (BIANCHIN, 2012). Por outro lado a administração de princípio ativo acima da concentração declarada no rótulo pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente (PEIXOTO et al., 2005).

#### 5.4 Avaliação da uniformidade de doses unitárias

De acordo com a farmacopeia brasileira (BRASIL, 2010a), o teste de uniformidade possibilita analisar a quantidade da substância ativa em unidades individuais do lote e avaliar se a quantidade do ativo está em uniformidade entre si com o propósito de minimizar oscilações entre unidades do mesmo lote assegurando a administração de doses corretas do produto.

Os resultados obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias de cápsulas do suplemento alimentar de cálcio de ostras estão descritos na (tabela 5).

**Tabela 5** – Resultado do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de cápsulas de cálcio de concha de ostras 500 mg.

Uniformidade de doses unitárias	Amostras							
	A		B		C		D	
Estágio	1	2	1	2	1	2	1	2
VA	31,54	27,82	12,67	-	10,69	-	11,67	-
Resultado	Reprovado		Aprovado		Aprovado		Aprovado	

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Para o ensaio de uniformidade de doses unitárias nas cápsulas de suplemento de cálcio de ostras, a amostra A apresentou um Valor de Aceitação (VA) de 27,82, a amostra B apresentou um VA 12,67, a amostra C apresentou um VA de 10,69 e a amostra D apresentou um VA de 11,67. A amostra que apresentou o menor VA foi a amostra C, demonstrando uma melhor homogeneidade de conteúdo. Na farmacopeia brasileira (BRASIL, 2010a) para cápsulas de gelatina dura com peso igual ou superior a 25 mg, o método utilizado é do de variação de peso. O VA para o primeiro estágio é realizado com 10 cápsulas e o valor de L1 é 15, como as cápsulas avaliadas da amostra A excederam o valor de L1, um novo VA foi calculado utilizando 30 cápsulas e o valor desse segundo estágio não deve ser maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 \times 0,01)M$ , sendo L2 igual a 25. O VA obtido pelas 30 amostras excedeu o valor permitido. Desta forma, a formulação A não apresentou homogeneidade e uniformidade de distribuição de carbonato de cálcio nas doses individuais.

A falta de uniformidade de dose observado por Pissatto e colaboradores (2006) em cápsulas de cloridrato de fluoxetina 20 mg relacionou-se a deficiências no processo produtivo, contudo a correção se deu na substituição dos excipientes gerando uma maior uniformidade, destacando-se necessidade de padronização dos procedimentos para a seleção dos excipientes e para a mistura dos pós.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Convém salientar que, de acordo com a RDC 27/2010, esse tipo de produto é isento de registro (BRASIL, 2010b). Se tratando de algumas categorias de alimentos que pela legislação são isentos de registro sanitário, há um fato tanto discutível, uma vez que a ANVISA determina que as empresas procurem disponibilizar da melhor forma possível o alimento para que ele chegue até o consumidor com a garantia de não oferecer risco a saúde durante sua utilização (ABE-MATSUMOTO; SAMPAIO; BASTOS, 2015). Com a isenção de registro, há necessidade de efetiva fiscalização destes produtos por parte da Vigilância Sanitária, pois estarão sendo consumidos pela população antes de qualquer verificação. O registro no Ministério da Saúde garante-lhes maior confiabilidade, já que, entre as documentações solicitadas para o seu registro, constam a licença de funcionamento da empresa, aprovação do local de produção na inspeção sanitária, sendo exigido, ainda, um laudo oficial de análise do produto antes da comercialização (ABE-MATSUMOTO; SAMPAIO; BASTOS, 2015).

Tendo em vista a grande diversidade de produtos nutracêuticos comercialmente disponíveis e considerando a existência de poucas referências relacionadas a testes de controle de qualidade, avaliação da eficácia e segurança destes produtos seja, talvez, um dos maiores desafios à comunidade científica (LIRA, 2009). A adoção de ensaios analíticos validados adequadamente e sua consequente regulamentação possibilitará os consumidores a adquirir esses produtos com qualidade, ou seja, os consumidores terão a garantia de que os mesmos foram submetidos a uma avaliação eficiente e com base em fundamentos científicos, podendo ser facilmente comparados entre si. Além de tudo, auxiliará para a identificação de produtos que apresente alguma substância tóxica, como também de produtos adulterados (SRINIVASAN, 2006).

## 7 CONCLUSÃO

Após a realização dos ensaios, foi possível concluir que:

- ✓ Todas as amostras estavam em desacordo com as especificações de qualidade relativas peso médio;
- ✓ No ensaio de desintegração, apenas as amostras A e B atenderam as exigência em relação ao tempo necessário para total desintegração;
- ✓ No doseamento, apenas a amostra A atendeu os limites aceito pela legislação (90 – 110 %), as amostras B e C apresentaram um teor abaixo do desejável e a amostra D excedeu o limite da quantidade permitida;
- ✓ As amostras B, C e D revelaram homogeneidade e uniformidade de distribuição do carbonato de cálcio nos suplementos analisados no teste de uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso.

## REFERENCIAS

ABE-MATSUMOTO, L. T.; SAMPAIO, G. R.; BASTOS, D. H. M. Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde Vitaminand mineral supplements: regulation, consumption, and health implications Suplementos de vitaminas y/o minerales. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 7, p. 1371-1380, 2015

ALLEN, L. V. Enchimento de cápsulas. **International Journal Pharmaceutical Compounding** (Edição Brasileira), v. 2, n.1, Rx Editora & Publicidade, 2000.

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. Edição, Artmed Editora, v.8, 2007.

ALMEIDA, S. G.; MONTE, L. M.; GARCIA, P. P. C. Biodisponibilidade de cálcio numa dieta isenta de leite de vaca e derivados. **Ensaio e Ciência**, v. 15, n. 3, p. 147-158, 2011.

ANSEL, H.C.; POPOVIVICH, N.G.; ALLEN JR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed., São Paulo: Ed. Premier, 2000.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. São Paulo: Artmed, 677 p. 2005.

BASHOUR, T.; BASHA, H. S.; CHENG, T. O. Hypocalcemic cardiomyopathy. **CHEST Journal**, v. 78, n. 4, p. 663-665, 1980.

BELL, N. H. Hypercalcemic and hypocalcemic disorders: diagnosis and treatment. **Nephron**, v. 23, n. 2-3, p. 147-151, 1979.

BERGWITZ, C.; JÜPPNER, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. **Annual review of medicine**, v. 61, p. 91-104, 2010.

BIANCHIN, M. D. et al. Evaluation of the quality of propranolol and enalapril tablets supplied in the public health system in a southern Brazilian city. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira**. 5ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, v. 1 e 2, 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977**. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto\\_79094\\_77.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto_79094_77.pdf)> . Acesso em: 23 de janeiro de 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Ministério da Saúde. **Resolução RDC n. 269 de 22 de setembro de 2005**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Aprova o regulamento técnico sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1884970047457811857dd53fbc4c6735/RDC\\_269\\_2005.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1884970047457811857dd53fbc4c6735/RDC_269_2005.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 10 de novembro de 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Portaria nº 40 de 13 de janeiro de 1998**. Define como “Medicamentos à base de vitamina isolada, vitaminas associadas entre si, minerais isolados, minerais associados entre si e de associações de vitaminas com minerais”, aqueles cujos esquemas posológicos diários situam-se acima dos 100% da Ingestão Diária Recomendada – IDR. Diário Oficial da União; 15 jan, 1998. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=819>>. Acesso em 10 de agosto de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 67 de 08.10.2007**: boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC\\_67\\_2007.pdf/b2405915-a2b5-40fe-bf03-b106acbdcf32](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_67_2007.pdf/b2405915-a2b5-40fe-bf03-b106acbdcf32)>. Acesso em 10 de agosto de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. **Resolução - RDC Nº 27, de 6 de agosto de 2010b**. Disponível em: <[http://www.portal.rn.gov.br/content/aplicacao/sesap\\_suvisa/arquivos/gerados/rdc\\_27\\_2010.pdf](http://www.portal.rn.gov.br/content/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/rdc_27_2010.pdf)>. Acesso em 28 de junho de 2016.

BRODY, T. **Nutritional biochemistry**. Academic press, 1998.

BUENO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. **Jornal de pediatria**, v. 84, n. 5, p. 386-394, 2008.

BUENO, A. L. **Avaliação do consumo dietético de cálcio e vitamina D e sua relação com parâmetros bioquímicos em pacientes com baixa estatura**. 2007. 156 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

BUZINARO, E. F.; ALMEIDA, R. N. A.; MAZETO, G. M. F. S. Biodisponibilidade do cálcio dietético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 5, p. 852-861, 2006.

CAMPOS, L. M. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A. A.; PEREIRA, R. M. R. Osteoporose na infância e na adolescência. **Jornal de pediatria**, v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.

CARR, C. J.; SHANGRAW, R. F. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. **American pharmacy**, v. 27, n. 2, p. 49-50, 54-57, 1987.

CARREIRO, D. M. Cálcio, na forma, na medida e no lugar certo. In: **Cálcio, na forma, na medida e no lugar certo**. São Paulo: Referência, 159p, 2011.

CARVALHO, C. M. R. G.; FONSECA, C. C. C.; PEDROSA, J. I. Educação para a saúde em osteoporose com idosos de um programa universitário: repercussões. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 719-726, 2004.

CASHMAN, K. D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. **British journal of Nutrition**, v. 87, n. 2, p. 169-178, 2002.

CHAUD, M. V.; LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; SANTOS, M. R. C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F. Efeito da Força de Compressão e da Umidade no Perfil de Dissolução de Fármacos. **Saúde em Revista**, v. 7, n. 15, p. 39-43, 2005.

CLEARY, D. J.; MATZKE, G. R.; ALEXANDER, A. C.; JOY, M. S. Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. **American journal of health-system pharmacy**, v. 52, n. 17, p. 1895-1900, 1995.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 4ª Ed. Barueri (SP) Editora Manole, 1334p. 2012.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Editora Manole, 2005.

DAS, R. Quality control is vital for botanicals. **Functional Foods & Nutraceuticals**. Mar. 2007. apud LIRA, C. R. G.; ZUCCO, F.; NEGRÃO, A. N.; SILVA, M. A. S.; MURAKAM, F. S. Nutracêuticos: aspectos sobre segurança controle de qualidade e legislação. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 1, 2009.

FERREIRA, A. **Desenvolvimento Magistral de Cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica**. Rio de Janeiro, 2006.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2ª ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

FISHBEIN, L. Multiple sources of dietary calcium—some aspects of its essentiality. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 39, n. 2, p. 67-80, 2004.

FUJITA, T. et al. Increase of bone mineral density by calcium supplement with oyster shell electrolytate. **Bone and Mineral**, v. 11, n. 1, p. 85-91, 1990.

GALLAGHER, M. L. Os nutrientes e seu metabolismo **In: Mahan, L. K.; Escott-Stump, S. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**, 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 3, p. 39-143.

GIANOTTO, E. A. S.; MACHADO, H. T.; MIGLIORANZA, B.; FREGOZENI NERY, M. M. Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 727-33, 2008.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 485 p., 2007.

GOMES, P. N. et al. Profilaxia da litíase renal. **Acta Urológica**, v. 22, n. 3, p. 47-56, 2005.

GROPPER, S. S.; SMITH, J. L.; GROFF, J. L. **Nutrição avançada e metabolismo humano**. 5ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011.

GRÜDTNER, V. S.; WEINGRILL, P.; FERNANDES, A. L. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 37, n. 3, p. 143-151, 1997.

HANSON, W. A. Overall Considerations. In:\_\_\_ Handbook of dissolution testing. 2ª ed. **Oregon: Aster Publishing Corporation**, 159p, p. 1-12. 1991.

HANZLIK, R. P.; FOWLER, S. C.; FISHER, D. H. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 313, n. 3, p. 1217-1222, 2005.

LANNA, C. M. M.; PAULA, F. J.; MONTENEGRO, R. M.; MOREIRA, A. C.; FOSS, M. C. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 2, p. 229-236, 2002.

LIRA, C. R. G. et al. Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 1, p. 45-49, 2009.

MAHAN, L.K.; ARLIN, M.T. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 8<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Roca; 1994.

MAKI, K. C. et al. Improved calcium absorption from a newly formulated beverage compared with a calcium carbonate tablet. **Nutrition Research**, v. 22, n. 10, p. 1163-1176, 2002.

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.

MILLER, G. D.; JARVIS, J. K.; MCBEAN, L. D. The importance of meeting calcium needs with foods. **Journal of the American College of nutrition**, v. 20, n. 2, p. 168S-185S, 2001.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intake (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intake, Elements. Disponível em:

<[http://iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/RDA%20and%20AIs\\_Vitamin%20and%20Elements.pdf](http://iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/RDA%20and%20AIs_Vitamin%20and%20Elements.pdf)>. Acesso em 10 de agosto de 2016.

NUNES, L. C. C.; SANTANA, A. K. M.; SOBRINHO, J. L. S.; LA ROCA, M. F.; LIMA, E. Q.; ROLIM NETO, P. J. Obtenção de comprimidos contendo cálcio de conchas de ostras: pré-formulação e biodisponibilidade comparativa. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 28, n. 1, p. 49-55, 2006.

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

PAULA, F. J. A.; LANNA, C. M. SHUHAMA, T.; FOSS, M. C. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 9, p. 1139-1145, 2001.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, p. 13-14, 2005.

PETRY, R. D. et al. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de farmácia**, v. 14, n. 1-2, p. 13-19, 1998.

PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C.; ZÉTOLA, M. Controle de qualidade na farmácia magistral. **Revista Anfarmag**, v. 51, p. 2-10, 2004.

PFLANZ, S. et al. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 9, n. 8, p. 1121-1124, 1994.

PISSATTO, S.; PRADO, J. N.; MORAIS, E. C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 4, p. 550-554, 2007.

RAYMOND, C. R. **In Handbook of Pharmaceuticals Excipients**; Raymond, C. R; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., 5<sup>th</sup> ed., Pharmaceutical Press: London, 2006.

REIS, A. M. M.; CAMPOS, L. M. M.; PIANETTI, G. A. Estudo da biodisponibilidade de comprimidos de carbonato de cálcio. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 84, n. 3, p. 75-79, 2003.

ROWE, R. C. et al. **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical press, 6<sup>a</sup> ed, 2009.

SANT'ANNA, F. S. P. et. al. **Projeto Valorização dos Resíduos da Maricultura**. Subprojeto 3: Soluções Tecnológicas Para o Aproveitamento de Conchas de Ostras. Laboratório de Gestão Ambiental na Indústria. Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis – SC, Dezembro, 2007.

SCHUILING, K. D.; ROBINIA, K.; NYE, R. Osteoporosis update. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 56, n. 6, p. 615-627, 2011.

SHILLS, E.; OLSON, A.; SHIKE, M.; ROSS, C. Modern nutrition in health and disease. 9<sup>th</sup> ed. São Paulo: Manole, 153p. 2003

SILVA, R. F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação**. 2008, 115p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal Fluminense, Niterói.

SIMCH, F. H. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica**. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Litíase urinária: aspectos metabólicos em adultos e crianças**, 2006.

SRINIVASAN, V. S. Challenges and scientific issues in the standardization of botanicals and their preparations. United States Pharmacopeia's dietary supplement verification program—A public health program. **Life Sciences**, v. 78, n. 18, p. 2039-2043, 2006.

STRAUB, D. A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 22, n. 3, p. 286-296, 2007.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 7, p. 2198-2204, 2007.

THOMPSON, J. E. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. In: **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Artmed, 2006.1

TUCKER, K. L.; MORITA, K.; QIAO, N.; HANNAN, M. T.; CUPPLES, L. A.; KIEL, D. P. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 4, p. 936-942, 2006.

VILLANOVA, J. C. O.; BRANDÃO, M. A. F.; REIS, J. E. P.; MACÊDO, J. A. B.; PINHO, J. J. R. G. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. **RBCF, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Impr.)**, v. 35, n. 1, p. 87-93, 1999.

YUKSEL, N.; KANIK, A. E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model - dependent and – independent methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 209, n. 1, p. 57-67, 2000.