



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

TIAGO BARRETO NÓBREGA SOUSA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA 850 mg**

CUITÉ- PB

2017

TIAGO BARRETO NÓBREGA SOUSA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA 850 mg**

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

2017

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

S725a Sousa, Tiago Barreto Nóbrega.

Avaliação da qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina 850mg. / Tiago Barreto Nóbrega Sousa. □ Cuité: CES, 2017.

60 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) □ Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientadora: Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. *Diabetes mellitus*. 2. Metformina. 3. Hipoglicemiante. 4. Qualidade. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.379-008.64

TIAGO BARRETO NÓBREGA SOUSA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE
METFORMINA 850 mg**

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: 07 / 03 / 2017

BANCA EXAMINADORA

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

Me. Maria Glória Batista de Azevedo /UFCEG/CES
Examinadora

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

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho as pessoas que mais amo nessa vida, aqueles que sempre estiveram ao meu lado fazendo o possível e o impossível para ver meu sonho concretizado, abdicando de coisas e momentos para estarem ao meu lado sempre me apoiando. Essas pessoas se chamam Luiz e Ozanete, meu PAI e minha MÃE. Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

A **Deus** por ter me dado forças e iluminado meu caminho para que pudesse concluir mais uma etapa da minha vida;

Aos meus pais **Luiz e Ozanete**, por toda dedicação que sempre tiveram comigo, por todos os momentos em que estiveram ao meu lado dando-me forças para continuar a lutar e vencer os obstáculos da vida, fazendo-me acreditar que nada é impossível;

Ao meu irmão **Diego** e minha cunhada **Vanessa** por todo o apoio e incentivo dados ao decorrer desta caminhada;

As minhas primas **Célia e Mara Rejane** e tia **Ozede** por todo o carinho, paciência, apoio e orientação para comigo ao longo dos anos;

Aos amigos verdadeiros que fiz durante o curso, em especial aqueles que sempre estiveram ao meu lado (**Antônio Neto, Antônio Helano, Arthur Pablo, Romildo Júnior, Rômulo Dantas e Pedro Ivo**);

A minha orientadora, professora **Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza**, pelos ensinamentos e dedicação disponibilizados no auxílio à concretização deste trabalho;

Ao professor **Dr. Wellington Sabino Adriano** e a **Me. Maria Glória Batista de Azevedo** por aceitarem avaliar meu trabalho;

A todos os **professores do curso de Farmácia da UFCG/CES**, pela dedicação e ensinamentos disponibilizados nas aulas, onde cada um contribuiu de forma especial para a conclusão deste trabalho e conseqüentemente para minha formação profissional;

A todos os **profissionais da Farmácia Básica do município de Cuité-PB**, do **Laboratório Municipal Nailde Dantas** e da **Farmafórmula** localizados no município de Caicó-RN, por todos os ensinamentos adquiridos nos estágios;

Por fim, gostaria de agradecer aos meus **amigos e familiares** que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse realizado, o meu eterno agradecimento.

RESUMO

Diabetes *mellitus* é uma doença crônica que promove uma grave disfunção metabólica, sendo de origem multifatorial e que atinge grande parte da população mundial, tanto os jovens quanto os adultos. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes a quantidade mundial de indivíduos portadores de diabetes é da ordem 382 milhões. Dentre os tipos de diabetes, os mais frequentes são o tipo 1 e o tipo 2. Sendo o tipo 2 o que apresenta um maior número de incidência registrada, uma vez que esse tipo está relacionado a fatores como a obesidade e o sobrepeso, que afetam diretamente a capacidade secretora das células beta pancreáticas de liberar insulina para o organismo. Dentre os fármacos utilizados para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, o mais utilizado é 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 comprimidos oficiais de cloridrato de metformina 850 mg provenientes de quatro laboratórios farmacêuticos (um medicamento de referência e três genéricos) comercializados na cidade de Caicó-RN, por meios de testes preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Assim com a realização do presente trabalho foi possível observar que todas as amostras analisadas foram aprovadas conforme as especificações de características organolépticas, friabilidade, dureza, desintegração, doseamento e dissolução. Para o teste de peso médio apenas a amostra R não se apresentou dentro dos parâmetros especificados, estando assim reprovada. As amostras G1, G2 e G3 por terem sido aprovadas em todos os testes, mostram-se medicamentos de boa qualidade.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes *mellitus*; Metformina; Hipoglicemiante; Qualidade.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease that promotes a serious metabolic dysfunction, being multifactorial in origin and that affects a large part of the world population, both young people as adults. According to data from the Brazilian Society of Diabetes the world order of individuals with diabetes is 382 million. Among the types of diabetes, type 1 and type 2 are the most frequent. Type 2 is the one with the highest number of recorded incidence, since this type is related to factors such as obesity and overweight, which affect directly the secretory capacity of pancreatic beta cells to release insulin into the body. Among the drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus, metformin is the most used (marketed in the form of metformin hydrochloride), which presents low side effects and low risk, besides a proven good efficacy when compared to other antidiabetic drugs used for treatment. The aim of this study was evaluate the physical-chemical quality of metformin hydrochloride 850 mg officinal tablets from four pharmaceutical laboratories (one reference drug and three generics) marketed in the city of Caicó-RN, by means of tests recommended in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. Thus, with the accomplishment of this study it was possible to observe that all analyzed samples were approved according to the specifications of organoleptic characteristics, friability, hardness, disintegration, determination and dissolution. For the medium-weight test only sample R did not perform within the specified parameters and therefore failed. Samples G1, G2 and G3, because they were approved in all tests, show themselves good quality drugs.

KEY WORDS: Diabetes mellitus; Metformin; Hypoglycemic Agents; Quality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural do cloridrato de metformina	30
Figura 2 – Aspecto visual das amostras de comprimido de cloridrato de metformina 850 mg analisados ...	40
Figura 3 – Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento de referência (R)	42
Figura 4 – Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento genérico 1 (G1)	42
Figura 5 – Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento genérico 2 (G2)	43
Figura 6 – Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento genérico 3 (G3)	43
Figura 7 – Representação gráfica da curva padrão do cloridrato de metformina obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 232 nm	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Físico-químicas da cloridrato de metformina	31
Tabela 2 - Resultado do Ensaio de Peso Médio (g) para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)	41
Tabela 3 - Resultado do Ensaio de Friabilidade para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)	44
Tabela 4 - Resultado do Ensaio de Dureza (N) para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)	45
Tabela 5 - Resultado do Ensaio de Desintegração para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)	46
Tabela 6 - Resultado do Ensaio de Doseamento para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)	47
Tabela 7 - Resultado do Ensaio de Dissolução para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Outros tipos específicos de Diabetes <i>Mellitus</i>	20
Quadro 2 – Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de Diabetes <i>Mellitus</i> e seus estágios pré-clínicos	23
Quadro 3 - Medidas importantes na prevenção secundária do diabetes <i>mellitus</i>	25
Quadro 4 – Composição nutricional do plano alimentar indicado para portadores de Diabetes <i>Mellitus</i>	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

- AMPK** – Proteína Quinase Ativada por Monofosfato
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CBAF** – Componente Básico da Assistência Farmacêutica
- DCB** – Denominação Comum Brasileira
- DCCT** – Controle de Diabetes e de Tentativa de Complicação
- DCI** – Denominação Comum Internacional
- DM** – Diabetes *Mellitus*
- DM1** – Diabetes *Mellitus* Tipo 1
- DM2** – Diabetes *Mellitus* tipo 2
- DPR** – Desvio padrão relativo
- DPS** – Estudo de Prevenção de Diabetes Finlandês
- EUA** – Estados Unidos da America
- ex** – Exemplo
- GAD 65** – Antidescarboxilase do Ácido Glutâmico
- HLA** – Antígeno Leucocitário Humano
- IA2** – Antitirosinofosfatase 2
- IA2B** – Antitirosinofosfatase 2B
- ie** – Isto é
- Kg** – Quilogramas
- LDL** – Lipoproteína de Baixa Densidade
- mg/dL** – Miligramas por decilitros
- mL** – Mililitros
- mod** – Modelo
- N** - Newton
- nm** – Nanômetros
- NPH** – Protamina Neutra de Hagedorn
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- pH** – Potencial Hidrogeniônico
- PSF** – Programa Saúde da Família
- p/v** – Peso por Volume
- RENAME** – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
- SOP** – Síndrome do Ovário Policísticos

SUS – Sistema Único de Saúde

UKDPS – Estudo prospectivo de diabetes do Reino Unido

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

Znt – Antitransportador de Zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

°C – Grau Celsius

® - Marca registrada

% - Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3.1 Diabetes <i>Mellitus</i>	18
3.2 Epidemiologia	21
3.3 Diagnóstico	22
3.4 Prevenção	23
3.5 Tratamento	25
3.5.1 Tratamento Não Farmacológico	26
3.5.2 Tratamento Farmacológico	27
3.5.2.1 Agentes Antidiabéticos Injetáveis	27
3.5.2.2 Agentes Antidiabéticos Orais	28
3.5.3 Fármacos Hipoglicemiantes: Biguanidas	29
3.5.3.1 Cloridrato de Metformina	30
3.5.3.1.1 Uso Clínico	31
3.5.3.1.2 Efeitos Adversos	31
3.5.3.1.3 Contraindicações	31
3.6 A Via Oral de Administração de Medicamentos	32
3.7 Comprimidos	32
3.8 Características de Qualidade	32
3.9 Controle de Qualidade em Medicamentos	33
3.10 Ensaio de Controle de Qualidade em Comprimidos	33
3.11 Características Organolépticas	33
3.12 Determinação de Peso Médio	34
3.13 Teste de Friabilidade	34
3.14 Teste de Dureza	34
3.15 Teste de Desintegração	34
3.16 Doseamento	35
3.17 Teste de Dissolução	35
3.18 Medicamento de Referência	35

3.19 Medicamento Genérico	35
4 MATERIAL E MÉTODOS	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 Avaliação de Características organolépticas	40
5.2 Avaliação de Peso Médio	40
5.3 Avaliação de Friabilidade	44
5.4 Avaliação de Dureza.....	44
5.5 Avaliação de Desintegração	45
5.6 Avaliação de Doseamento.....	46
5.7 Avaliação de Dissolução	48
5.8 Avaliação de Equivalência	49
6 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXOS	56
APÊNDICE	59

1 INTRODUÇÃO

O Brasil assiste, desde a década de 1960, a uma transição demográfica e epidemiológica caracterizada pelo envelhecimento populacional e aumento das doenças crônico-degenerativas. Dentre as doenças crônicas mais frequentes, destaca-se o diabetes *mellitus* (DM), que consiste em uma disfunção metabólica crônica, grave, de evolução lenta e progressiva, caracterizada pela falta ou produção diminuída de insulina e/ou da incapacidade desta em exercer adequadamente seus efeitos metabólicos, levando à hiperglicemia e glicosúria (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

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

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela perda progressiva de células beta pancreáticas, que irá culminar com a interrupção da produção de insulina e, conseqüentemente, desequilíbrio metabólico grave (MICULIS et al., 2010).

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença de característica progressiva cuja história natural da perda crescente da capacidade secretora de insulina se inicia muito antes do diagnóstico clínico da doença. Em fases iniciais do DM2, pode-se obter bom controle glicêmico por mudanças no estilo de vida do paciente. Contudo, em função da perda gradual da capacidade secretória das células beta pancreáticas, que geralmente ocorre com a evolução da doença, torna-se necessária a introdução de fármacos antidiabéticos orais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

A metformina é um dos fármacos antidiabéticos orais, da classe das biguanidas, mais comumente prescritos no mundo e deve manter essa posição, apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vêm sendo introduzidos no mercado (BAILEY; TURNER, 2003). As doses podem variar de 500 a 2500 mg/dia. Em geral, a dose inicial é de 500 mg, 2 ou 3 vezes ao dia, ou 850 mg, 2 vezes ao dia, podendo aumentar paulatinamente até o máximo de 3 g. O medicamento referência é o Glifage[®]. Além deste, o laboratório Merck comercializa o Glifage XR[®] (comprimido de ação prolongada) (BRASIL, 2009).

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

O cloridrato de metformina encontra-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que passa a compreender a seleção e a padronização de todos os medicamentos indicados para o atendimento das doenças e dos agravos no âmbito da saúde. Fazendo parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) do Sistema Único de Saúde (SUS), a metformina está disponível nas apresentações farmacêuticas de comprimidos de 500mg e 850mg (BRASIL, 2015).

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

Considerando o aumento da incidência do diabetes *mellitus* tipo 2 no mundo e principalmente no Brasil, o que reflete em um aumento no consumo de medicamentos, relacionados ao seu tratamento, principalmente do cloridrato de metformina, é preciso garantir a qualidade do produto final, atestada por meio de testes de controle de qualidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de amostras de comprimidos oficinais de cloridrato de metformina comercializados nas farmácias da cidade de Caicó-RN, segundo parâmetros físico-químicos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar testes físico-químicos de características organolépticas, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, doseamento e dissolução;
- Analisar a equivalência entre medicamentos de referência e genéricos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Diabetes *Mellitus*

O diabetes *mellitus* não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultada de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

As principais causas do diabetes estão associadas a doenças, como a obesidade e a hipertensão, e a fatores pessoais, como a má alimentação e a falta de exercício físico. Porém, as características genéticas e fatores hereditários também são condicionantes para a predisposição da doença (CORREIA et al., 2014).

A classificação atual do diabetes *mellitus* está representado nas suas formas mais frequentes, que são o diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e o diabetes gestacional (GROSS et al., 2002).

O DM1 (diabetes *mellitus* tipo 1) está presente em 5% a 10% dos casos, e resulta da destruição de células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, essa destruição de células beta é mediada por autoimunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM1 (caracterizada pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA - Antígeno Leucocitário Humano). Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosinafosfatases (IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (Znt) (1A). A taxa de destruição das células beta é variável, sendo, em geral, mais rápida entre as crianças. A forma lentamente progressiva ocorre em adultos, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Classicamente, o DM1 está associado a várias complicações, nomeadamente ao aumento de mortalidade e alto risco de complicações micro e macro vasculares. Assim, o diabetes é um fator predisponente para a ocorrência de retinopatia, neuropatia, nefropatia, doenças cardiovasculares e pé diabético (SANTOS, 2009).

O DM2 (diabetes *mellitus* tipo 2) é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com essa forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade e a

cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, ocorrendo apenas quando se associa a outras condições, como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

O termo diabetes *mellitus* gestacional tem sido utilizado para definir qualquer nível de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. O aparecimento dessa patologia pode ser explicado pela elevação de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e por fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, contudo sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também estão envolvidos (PESSOA et al., 2014).

Existe ainda a classificação de formas menos comuns de DM, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas no Quadro 1 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Quadro 1- Outros tipos específicos de Diabetes *Mellitus*.

DEFEITOS GENÉTICOS NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA	INDUZIDO POR MEDICAMENTOS OU AGENTES QUÍMICOS
MODY 1 (defeitos no gene HNF4A)	Determinadas toxinas
MODY 2 (defeitos no gene GCK)	Pentamidina
MODY 3 (defeitos no gene HNF1A)	Ácido nicotínico
MODY 4 (defeitos no gene IPF1)	Glicocorticoides
MODY 5 (defeitos no gene HNF1B)	Hormônio tireoidiano
MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1)	Diazóxido
Diabetes Neonatal Transitório	Agonistas beta-adrenérgicos
Diabetes Neonatal Permanente	Tiazídicos
DM mitocondrial	Interferon
Outros	Outros
DEFEITOS GENÉTICOS NA AÇÃO DA INSULINA	INFECÇÕES
Resistência à insulina do tipo A	Rubéola congênita
Leprechaunismo	Citomegalovírus
Síndrome de Rabson-Mendenhall	Outros
DM lipoatrófico	FORMAS INCOMUNS DE DM AUTOIMUNE
Outros	Síndrome de Stiff-Man
DOENÇAS DO PÂNCREAS EXÓCRINO	Anticorpos antirreceptores de insulina
Pancreatite	Outros
Pancreatectomia ou trauma	OUTRAS SÍNDROMES GENÉTICAS POR VEZES ASSOCIADAS A DM
Neoplasia	Síndrome de Down
Fibrose cística	Síndrome de Klinefelter
Pancreatopatia fibrocalculosa	Síndrome de Turner
Outros	Síndrome de Wolfram
ENDOCRINOPATIAS	Ataxia de Friedreich
Acromegalia	Coreia de Huntington
Síndrome de Cushing	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Endocrinopatias	Distrofia miotônica
Glucagonoma	Síndrome de Prader-Willi
Feocromocitoma	Outros
Somatostinoma	
Aldosteronoma	
Outros	

MODY: maturity onset diabetes of the young.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2015).

3.2 Epidemiologia do Diabetes *Mellitus*

Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes é da ordem de 382 milhões de pessoas, e deverá atingir 471 milhões em 2035. Cerca de 80% dos indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Em 2011, o Brasil já possuía um contingente de 12 milhões de pessoas com DM, com previsão de 20 milhões até 2030 (SOUZA; BARROSO; GUIMARÃES, 2014).

O número de indivíduos diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Um estudo multicêntrico desenvolvido na população brasileira encontrou uma prevalência geral de DM de 7,6% em pessoas de 30 a 69 anos. A alta prevalência associada às complicações crônicas inerentes à doença torna o DM um dos principais problemas de saúde pública em nosso país, representando alto custo social e grande impacto na morbimortalidade da população (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

É difícil conhecer a incidência de DM tipo 2 (DM2) em grandes populações, pois envolve acompanhamento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. A incidência de DM1 mostra acentuada variação geográfica, apresentando incidência de 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade: 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia, por exemplo. Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Aproximadamente 7% das gestações estão associadas a complicações maternas e fetais, resultando em mais de 200.000 casos por ano de diabetes *mellitus* gestacional registrados no Sistema Único de Saúde, representando uma das principais causas de morbimortalidade materna no país (PESSOA et al., 2014).

Dados brasileiros de 2011 mostram que as taxas de mortalidade por DM, a cada 100 mil habitantes, são de 30,1 para a população geral, 27,2 nos homens e 32,9 nas mulheres, com acentuado aumento com o progredir da idade, que varia de 0,50 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 223,8 para a de 60 anos ou mais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

3.3 Diagnóstico do Diabetes Mellitus

O DM pode cursar com um longo período assintomático, dificultando ou retardando sua identificação. Contudo, há evidências de que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, especialmente a partir de 45 anos de idade, é custo-efetivo e contribui para a redução da mortalidade e de comorbidades. O diagnóstico precoce de DM pode ser feito de forma ativa, por meio de programas de triagem ou inquéritos populacionais, ou de forma oportunista, quando pacientes buscam a atenção à saúde por outras razões (SOUZA; BARROSO; GUIMARÃES, 2014).

O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. A medida da hemoglobina glicada não apresenta acurácia diagnóstica adequada e não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes (GROSS et al., 2002).

O exame de glicemia, utilizado no diagnóstico, é recomendado para todos os indivíduos com idade superior a 45 anos e indivíduos de qualquer idade com sobrepeso ou obesos que apresentem algum fator de risco adicional, tais como inatividade física, parente de primeiro grau com DM, etnia afro-americana, latina ou indígena, além de diagnóstico ou tratamento de hipertensão arterial. O exame deve ser repetido a cada três anos se o primeiro resultado for normal. No entanto, a efetividade do diagnóstico oportunista depende de fatores relacionados ao sistema de saúde (ex. oferta, organização, distribuição espacial das unidades prestadoras, disponibilidade de recursos) e de características do usuário (ex. demográficas, socioeconômicas, culturais e psíquicas) (SOUZA; BARROSO; GUIMARÃES, 2014).

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM com utilização da glicemia (Quadro 2) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015):

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

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

CATEGORIA	JEJUM*	2 H APÓS 75 G DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

**Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

***Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2015).

3.4 Prevenção do Diabetes *Mellitus*

Prevenção efetiva também significa mais atenção à saúde de forma eficaz. Isso pode ocorrer mediante prevenção do início do DM (prevenção primária) ou de suas complicações agudas ou crônicas (prevenção secundária) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

A prevenção primária protege indivíduos suscetíveis de desenvolver DM, tendo impacto por reduzir ou retardar tanto a necessidade de atenção à saúde como a de tratar as complicações da doença. Atualmente, a prevenção primária de DM1 não tem uma base racional que possa se aplicar a toda população. As intervenções populacionais ainda são teóricas, necessitando de estudos que as confirmem (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Ações direcionadas ao diagnóstico e prevenção de DM devem priorizar populações de maior risco e incluir capacitação, treinamento das equipes de saúde da família e melhoria da estrutura e atenção nas unidades de saúde (SOUZA; BARROSO; GUIMARÃES, 2014).

Quanto ao DM2, condição na qual a maioria dos indivíduos também apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, as intervenções devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, o que, além de prevenir o surgimento de diabetes, estaria também evitando doenças cardiovasculares e reduzindo a mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Modificações no estilo de vida, tais como controle dietoterápico e prática sistemática de exercícios físicos, bem como o uso de alguns medicamentos orais, têm se mostrado eficazes (LYRA et al., 2006).

Os programas de prevenção primária do DM2 baseiam-se em intervenções na dieta e na prática de atividades físicas, visando combater o excesso de peso em indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes, particularmente naqueles com tolerância à glicose diminuída. O *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) mostrou que a redução de 3 a 4 kg no peso, em quatro anos, diminuiu a incidência de DM em 58% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Sabe-se que a realização contínua de exercícios físicos aumenta a concentração de enzimas mitocondriais nos miócitos, agindo no processo de translocação dos transportadores de glicose que por sua vez, promove uma diminuição na incidência de casos de DM (LYRA et al., 2006).

Quanto à prevenção secundária, há evidências de que o controle metabólico estrito tem papel importante na prevenção do surgimento ou da progressão de suas complicações crônicas, conforme evidenciou o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) para o DM1 e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) para o DM2. Outras medidas importantes estão descritas no Quadro 3 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Quadro 3 – Medidas importantes na prevenção secundária do diabetes *mellitus*.

Tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia	✓ Reduz substancialmente o risco de complicações do DM.
Prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores por meio de cuidados específicos	✓ Podem reduzir tanto a frequência e a duração de hospitalizações quanto a incidência de amputações em 50%.
Rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia diabética	✓ Apresenta grande vantagem do ponto de vista de custo-efetividade, dada a importante repercussão nos custos diretos, indiretos e intangíveis da cegueira.
Rastreamento para microalbuminúria	✓ Procedimento recomendável para prevenir ou retardar a progressão da insuficiência renal, permitindo intervir mais precocemente no curso natural da doença renal.
Medidas para reduzir o consumo de cigarro	✓ O tabagismo se associa ao mau controle do diabetes e causalmente a hipertensão e a doença cardiovascular em pessoas com ou sem DM.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2015).

Uma estratégia fundamentada na continuidade e integralidade entre a atenção básica e a secundária poderá proporcionar uma maior efetividade das ações de atenção e prevenção do DM (SOUZA; BARROSO; GUIMARÃES, 2014).

3.5 Tratamento do Diabetes *Mellitus*

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o tratamento básico e o controle da doença consistem, primordialmente, na utilização de uma dieta específica baseada na restrição de alimentos ricos em carboidratos, gorduras e proteínas, atividade física regular e no uso adequado de medicação. Entretanto, a adesão a esse tratamento exige comportamentos de alguma complexidade que devem ser integrados na rotina diária do portador de DM (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

A baixa adesão ao tratamento decorre da resistência às mudanças de hábito, somada às características próprias da idade e, ainda, ao fato de esses indivíduos não apresentarem sintomas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

A adesão ao tratamento em pacientes crônicos representa a extensão em que o comportamento da pessoa coincide com o aconselhamento dado pelo profissional de saúde, contemplando três estágios: 1) concordância, no qual o indivíduo, inicialmente, aceita o

tratamento, seguindo as recomendações dadas pelos profissionais da saúde. Existe, frequentemente, uma boa supervisão, assim como uma elevada eficácia do tratamento; 2) adesão, fase de transição entre os cuidados prestados pelos profissionais de saúde e o autocuidado, no qual, com uma vigilância limitada, o doente continua com o seu tratamento, o que implica uma grande participação e controle da sua parte; 3) manutenção, quando, já sem vigilância (ou vigilância limitada), o doente incorpora o tratamento no seu estilo de vida, possuindo um determinado nível de autocontrole sobre os novos comportamentos (ASSUNÇÃO; URSINE, 2008).

3.5.1 Tratamento não farmacológico

A terapia nutricional em diabetes tem como alvo o bom estado nutricional, saúde fisiológica e qualidade de vida do indivíduo, bem como prevenir e tratar complicações a curto e em longo prazo e comorbidades associadas. Tem sido bem documentado que o acompanhamento nutricional, realizado por nutricionista especialista, favorece o controle glicêmico promovendo redução de 1% a 2% nos níveis de hemoglobina glicada, independentemente do tipo de diabetes e tempo de diagnóstico. Sabe-se também que, quando associado a outros componentes do cuidado em diabetes, o acompanhamento nutricional pode melhorar ainda mais os parâmetros clínicos e metabólicos dessa doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Sabe-se que os hábitos alimentares e a prática de exercício físico são os fatores fundamentais no tratamento e na prevenção do diabetes (CORREIA et al., 2014).

A nutrição equilibrada estabelecida a partir de concentrações adequadas de macronutrientes e micronutrientes, prescritos de forma individualizada, deve se basear nos objetivos do tratamento. A ingestão dietética indicada (Quadro 4) segue recomendações semelhantes àquelas definidas para a população geral, considerando todas as faixas etárias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Quadro 4 - Composição nutricional do plano alimentar indicado para portadores de diabetes *mellitus*.

MACRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA/DIA
Carboidratos (CHO)	Carboidratos totais: 45% a 60% Não inferiores a 130 g/dia
Sacarose	Até 10%
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 20 g/dia ou 14 g/1.000 kcal
Gordura total (GT)	Até 30% do VET*
Ácidos graxos saturados (AGS)	< 7% do VET*
Ácidos graxos trans (AGT)	≤ 1 g
Ácidos graxos poli-insaturados (AGPI)	Até 10% do VET*
Ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)	Completar de forma individualizada
Colesterol	< 200 mg/dia
Proteína	Prescrição individualizada
MICRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA/DIA
Vitaminas e minerais	Segue as recomendações da população não diabética
Sódio	Até 2.000 mg

VET (valor energético total): considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes à população não diabética, em todas faixas etárias.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2015).

3.5.2 Tratamento Farmacológico

3.5.2.1 Agentes Antidiabéticos Injetáveis

A insulina é indicada para todos os pacientes com DM1, bem como para pacientes com DM2 que são incapazes de alcançar controle glicêmico adequado através de exercício, dieta e hipoglicemiantes orais. A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, mimetizando o que ocorre com a secreção fisiológica de insulina pelas células betas pancreáticas em indivíduos não diabéticos (VENANCIO et al., 2013).

A insulina liga-se a um receptor específico presente na superfície de suas células-alvo. O receptor é um grande complexo glicoproteico transmembrana que pertence à família dos receptores tipo 3 acoplados à tirosina quinase e consiste em duas subunidades alfas e duas subunidades betas. Os receptores ocupados se agregam em grupos, os quais são subsequentemente internalizados em vesículas, resultando em uma modulação negativa da via. A insulina internalizada é degradada no interior dos lisossomos, enquanto os receptores são reciclados e retornam para a membrana plasmática (RANG; DALE, 2011)

Segundo Venâncio (2013), existem três tipos de insulinas utilizadas para o tratamento de pessoas portadoras de diabetes *mellitus*, sendo elas:

- NPH (*Neutral Protamine de Hagedorn*) ou isófana: é a insulina exógena mais prescrita a diabéticos insulino-dependentes, e é também o composto insulínico mais barato disponível no mercado;

- Insulina glargina: insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana. É produzida pela substituição da aspargina na posição A21 da molécula de insulina humana pela glicina e pela adição de duas moléculas de arginina na posição B30. Essa modificação reduz a solubilidade quando em contato com o pH do tecido subcutâneo e retarda a absorção resultando num suprimento basal constante, assemelhando-se mais à insulina fisiológica. Em razão do perfil de redução de glicose sem pico, com duração de ação longa, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser aplicada a qualquer hora do dia, entretanto, deve-se observar o mesmo horário todos os dias;

- Insulina detemir: é análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme com ação longa. É produzida pela remoção do aminoácido treonina da posição B30 e a adição de um ácido graxo (ácido mirístico) na posição B29. O perfil de ação de tempo é significativamente menos diverso que insulina NPH e insulina glargina. A ação longa resulta de forte autoassociação das moléculas de insulina detemir no lugar da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. É mais vagarosamente distribuída para tecidos periféricos alvo comparado com insulina NPH. Esses mecanismos combinados fornecem um perfil de ação e absorção mais reproduzível dessa insulina comparado com insulina NPH. O efeito de diminuição de glicose sanguínea é causado pela absorção facilitada de glicose após ligação de insulina a receptores em células adiposas e musculares e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado. A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, propiciando a oportunidade para administração de uma ou duas vezes ao dia.

3.5.2.2 Agentes Antidiabéticos Orais

São substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100 mg/dl e pós-prandial < 140 mg/dl). Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que

diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

3.5.3 Fármacos Hipoglicemiantes: Biguanidas

O uso das guanidinas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como fármacos para o manejo clínico do DM2 teve início no século passado (GRAHAM et al., 2011).

A metformina e a fenformina foram introduzidas na terapêutica em 1957, e a buformina, em 1958. Esta última teve um uso limitado, enquanto a metformina e a fenformina foram amplamente comercializadas. A fenformina foi retirada do mercado em muitos países (inclusive os Estados Unidos, Portugal e Brasil) durante a década de 1970, devido a uma associação com a manifestação da acidose láctica. A metformina tem sido amplamente prescrita em países do continente Europeu e do continente Americano (SCHIMMER; PARKER, 2006).

As biguanidas exercem diversas ações bioquímicas, dentre elas (RANG; DALE, 2011):

- Reduzem a produção hepática de glicose (gliconeogênese), a qual se encontra marcadamente aumentada no diabetes tipo 2;
- Aumentam a captação e a utilização de glicose no músculo esquelético (i.e., elas reduzem a resistência à insulina);
- Reduzem a absorção de carboidratos;
- Aumentam a oxidação de ácidos graxos;
- Reduzem os níveis circulantes de lipoproteínas de baixa densidade e de muito baixa densidade (LDL e VLDL, respectivamente).

A redução da gliconeogênese hepática é de especial importância. O mecanismo envolve a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK, do inglês, *AMP-activated protein kinase*) nos hepatócitos, uma importante enzima no controle metabólico (RANG; DALE, 2011).

3.5.3.1 Cloridrato de Metformina

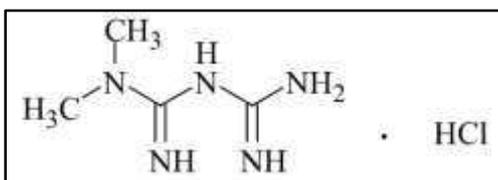
O cloridrato de metformina é um derivado da guanidina, composto ativo da *Galega officinalis*. Essa planta medicinal, tendo como sinonímia popular Lilac francês, foi usada por séculos na Europa como tratamento do diabetes desde a época medieval (GRAHAM et al., 2011).

A metformina é o único representante das biguanidas disponível atualmente, sendo um agente insulino-sensibilizador utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome dos ovários policísticos (SOP). É um fármaco com propriedades anti-hiperglicêmicas, que normaliza os níveis elevados de glicose no sangue. Aumenta a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose (BRANCHTEIN; MATOS, 2004).

Contrastando com as sulfonilureias e a insulina, a metformina não está associada com risco de hipoglicemia e nem ganho de peso. Além disso, os dados de observação recentes sugerem que, quando comparada com as alternativas anteriormente citadas, a metformina está associada com um risco reduzido de desenvolvimento de câncer de órgão sólido, que, depois da doença cardiovascular, é a segunda maior causa de morte em pacientes com diabetes. (CURRIE; POLE; GALE, 2009).

A metformina, com fórmula molecular $C_4H_{11}N_5.HCl$ (FIGURA 1), é uma dimetilbiguanida, quimicamente, N,N-dimetilbiguanida, derivada da guanidina. É um pó branco, cristalino, que é quase inodoro possuindo sabor amargo e propriedades higroscópicas (BRASIL, 2010c). Seguem, na Tabela 1, dados das características físico-químicas da metformina.

Figura 1- Fórmula estrutural do cloridrato de metformina.



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

Tabela 1: Características físico-químicas da metformina.

Peso molecular na forma de cloridrato de metformina (base)	165,6 (129,2)
Solubilidade Álcool	1:100
Água	1:2
Acetona, cloreto de metileno, éter etílico e clorofórmio	Praticamente insolúvel
Faixa de Fusão	222 a 226 °C

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

3.5.3.1.1 Uso Clínico

A metformina é um fármaco que apresenta interessante perfil terapêutico, pois, além de poder ser utilizado classicamente como agente antidiabético, seu emprego se estende a outras situações patológicas, a saber: síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico (SOP), hirsutismo e também utilizada como regulador do ciclo menstrual (DOWLING; GOODWIN; STAMBOLIC, 2011).

3.5.3.1.2 – Efeitos Adversos

Um dos efeitos adversos mais frequentes do uso da metformina é a intolerância gastrointestinal, ocorrendo em torno de 20% dos pacientes. Cita-se também o gosto metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia, os quais, geralmente, são autolimitados e tendem a se resolver com a continuação do tratamento. Uma estratégia para reduzir a ocorrência desses efeitos é a ingestão do medicamento com refeições e a elevação da dose gradual, a cada 7 dias, de acordo com os níveis glicêmicos e até se alcançar as metas terapêuticas. Apenas cerca de 5% dos pacientes são totalmente intolerantes ao fármaco (MILECH; OLIVEIRA, 2004).

3.5.3.1.3 Contraindicações

O fármaco está contraindicado em casos de: cetoacidose diabética, diabetes gestacional, administração concomitante a anestésicos gerais e contrastes radiográficos, infecções severas, traumatismos e cirurgias, insuficiência renal de qualquer etiologia, hepatopatia, uso abusivo

de álcool - possibilidade de dano hepático concomitante e diminuição da oxidação do lactato pelo etanol - enfermidades cardíacas, vasculares ou respiratórias e gestação (BRASIL, 2010c).

3.6 A Via Oral de Administração de Medicamentos

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

3.7 Comprimidos

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

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidades física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (BANKER; ANDERSON, 2001).

Os comprimidos podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização, influenciando na qualidade final do produto. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

3.8 Características de Qualidade

No Brasil, desde a monarquia, regulamentos, decretos e portarias foram estabelecidos com objetivo de fiscalizar medicamentos, drogas e alimentos, sendo a realização de análises parte das ações de Vigilância Sanitária, embora de forma incipiente (CORRÊA, 2003).

Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como a utilização de matérias-primas e material de acondicionamento de má qualidade ou incompatíveis, a

adoção de processos de fabricação inadequados, a inobservância das Boas Práticas de Fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar sua estabilidade (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A qualidade das matérias-primas e dos produtos semielaborados interfere diretamente no processo de fabricação, modificando em maior ou menor grau a segurança e eficácia do medicamento. Se o processo de fabricação de medicamento está validado, o controle de qualidade de cada componente da fórmula será determinante na garantia de sua reprodutibilidade (CORRÊA, 2003).

3.9 Controle de Qualidade em Medicamentos

O controle de qualidade do setor farmacêutico tem sob sua responsabilidade atividades referentes à amostragem, organização, documentação, ensaios necessários e essenciais a serem executados nos procedimentos de liberação da matéria-prima antes da fabricação do medicamento. Tem também a responsabilidade pela elaboração e aprovação das especificações, devendo participar em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do medicamento (CORRÊA, 2003).

3.10 Ensaios em Controle de Qualidade de Comprimidos

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

3.11 Características Organolépticas

Os comprimidos devem apresentar-se como um produto com identidade própria, não apresentando defeitos como falhas, fissuras, descoloração contaminação, entre outros, para que seja aceito pelo paciente e contribua para a eficácia do tratamento (BANKER; ANDERSON, 2001).

3.12 Determinação de Peso Médio

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz, sendo que, para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na matriz é regulado, a fim de que todos possuam conteúdo e peso ideais (PEIXOTO et al., 2005).

3.13 Teste de Friabilidade

O teste de friabilidade que permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica, traduz a resistência mecânica dos comprimidos ao desgaste, que pode ser causada por choques mecânicos decorrentes de processos industriais, tais como, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição (Lima et al., 2005). O resultado é determinado pela porcentagem de pó perdida durante o teste (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

3.14 Teste de Dureza

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

3.15 Teste de Desintegração

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

3.16 Doseamento

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Obviamente, o efeito será dependente, ainda, da dissolução e da desintegração. Uma dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e da ineficácia terapêutica. Efeitos relativos à sobredosagem ou subdosagem podem ser extremamente prejudiciais ao paciente, que já se encontra debilitado pela doença (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2006).

3.17 Teste de Dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução, quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo (BRASIL, 2010b).

3.18 Medicamento de Referência

É o produto inovador registrado no órgão federal Brasileiro, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados, cientificamente, no órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 2010b).

3.19 Medicamento Genérico

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

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Amostras e Reagentes

As amostras compreenderam comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg de diferentes indústrias farmacêuticas comercializadas em drogarias. As mesmas foram obtidas através de compra em diferentes drogarias, sendo um medicamento de referência e três genéricos, identificadas como amostras R, G1, G2, G3. Já os reagentes utilizados foram: Água destilada, tampão fosfato de pH= 6,8 e o padrão de cloridrato de metformina. O padrão de cloridrato de metformina utilizado foi adquirido por meio de compra de matéria prima utilizada em farmácia de manipulação, cujo certificado de análise encontra-se no anexo A.

4.1.2 Equipamentos e Acessórios

- ✓ Balança analítica Marte, mod. AY220;
- ✓ Balança semi-analítica, Bel Engineering, Mark®;
- ✓ Estufa de secagem e esterilização, Biopar®;
- ✓ Desintegrador de cápsulas e comprimidos Nova Ética®, mod. 300-1;
- ✓ Dissolutor de cápsulas e comprimidos Nova Ética®, mod. 299-1;
- ✓ Durômetro Nova Ética®, mod. 298-DGP;
- ✓ Espectrofotômetro UV-Vis Biospectro SP-220;
- ✓ Friabilômetro Logen®, mod. LSF 3001;
- ✓ Agitador automático;
- ✓ Peixinho;
- ✓ Termômetro;
- ✓ Espátula;
- ✓ Papel filtro;
- ✓ Pinça;
- ✓ Pipetas automáticas, Digipet®;
- ✓ Vidrarias diversas (vidro de relógio, erlenmeyers, béqueres, bastões de vidro, tubos de ensaio, pipeta graduada);
- ✓ Ponteiras;
- ✓ Pissetas com álcool a 70%.

4.2 Métodos

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

4.2.1 Características Organolépticas

As amostras foram analisadas a olho nu onde foram verificadas quanto à uniformidade de coloração dos comprimidos, forma, ausência, presença de lascas ou trincados, odor e qualquer outra alteração aparente.

4.2.2 Determinação de Peso Médio

Inicialmente, 20 comprimidos de cada amostra foram separados e pesados individualmente em balança analítica. Logo em seguida, após a pesagem individual, foram realizados os cálculos para determinar a média do peso, cujo resultado foi obtido através da soma de cada valor obtido do peso dos comprimidos dividido pelo número de comprimidos utilizados da amostra (20). Posteriormente, com o valor obtido realizou-se cálculos estatísticos para determinar o desvio padrão e o coeficiente de variação. 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.

4.2.3 Teste de Friabilidade

Para determinação da friabilidade foram utilizados 10 comprimidos, pesados com exatidão e introduzidos no aparelho. Submetidos a uma velocidade de 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos para que os mesmos fossem pesados novamente. Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. Foram considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

4.2.4 Teste de Dureza

Inicialmente, utilizou-se 10 comprimidos da amostra e fez-se a eliminação de qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, submetendo-os à ação do aparelho que mede a força necessária para esmagá-lo, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações.

4.2.5 Teste de Desintegração

Foram utilizados 6 comprimidos da amostra, sendo cada comprimido colocado em um tubo da cesta; em seguida foi adicionado um disco a cada tubo e o aparelho acionado, movimentando verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico. A água do aparelho serviu como líquido de imersão e foi mantida a 37 ± 1 °C e ficando em observação por 45 minutos. Após esse período todos os comprimidos deviam estar completamente desintegrados.

4.2.6 Teste de Doseamento

4.2.6.1 Curva de Calibração

A construção da curva de calibração do padrão de cloridrato de metformina foi determinada por meio 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.

4.2.6.2 Doseamento

Primeiramente, foram pesados e pulverizados 20 comprimidos, em seguida, foi transferida a quantidade do pó equivalente a 100 mg de cloridrato de metformina para balão volumétrico de 100 mL e adicionado 70 mL de água. Foi agitado, mecanicamente, por 15 minutos, completado o volume com o mesmo solvente e filtrado. Logo após, foi transferido 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com água.

Foram realizadas diluições sucessivas até a concentração de 0,001% (p/v – peso por volume), utilizando água como solvente. A solução padrão foi preparada nas mesmas condições. Por fim, foram medidas as absorvâncias das soluções em 232 nm, utilizando água para ajuste do zero, e calculada a quantidade de $C_4H_{11}N_5.HCl$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

4.2.7 Teste de Dissolução

Foi utilizado o equipamento do tipo cesta com 900 mL de tampão fosfato com pH 6,8 à temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C. Aplicou-se 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, as amostras foram filtradas, diluídas se necessário, e suas absorvâncias medidas em um espectrofotômetro em um comprimento de onda de 232 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. O resultado foi expresso em quantidade da porcentagem declarada no rótulo.

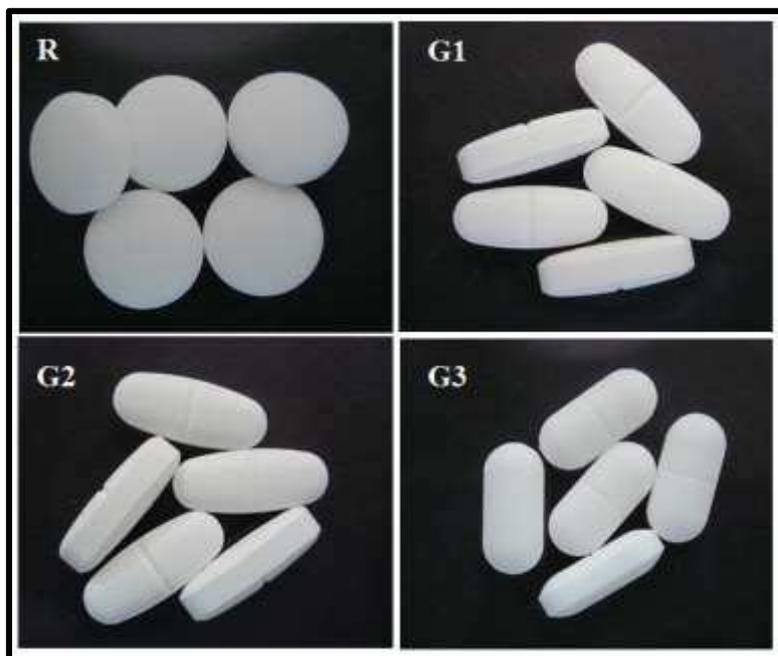
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da qualidade dos comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg foram realizados testes físico-químicos de características organolépticas, peso médio, desintegração, doseamento e dissolução. Onde foram utilizadas quatro amostras de diferentes marcas, de abrangência nacional, sendo uma referência e três genéricas.

5.1 Avaliação de Características Organolépticas

A partir da análise visual macroscópica podem-se observar dimensões e formas diferentes e características de cada fabricante, no entanto todas as amostras avaliadas se mostraram dentro dos padrões, não apresentando nenhum tipo de alteração em suas superfícies (figura 2).

Figura 2: Aspecto visual das amostras de comprimido de cloridrato de metformina 850 mg analisados



Fonte: Arquivos da pesquisa

5.2 Avaliação de Peso Médio

Para o teste de determinação de peso médio, os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 2 e nas Figuras 2, 3, 4 e 5 que demonstram o comportamento das amostras dentro dos limites de aceitação das mesmas. Segundo a metodologia preconizada na

Farmacopeia Brasileira (2010) para comprimidos de cloridrato de metformina de 850 mg, é aceitável até duas unidades fora do limite de variação de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio, sendo que nenhuma das unidades poderá estar acima ou abaixo do dobro desse limite.

Tabela 2: Resultado do Ensaio de Peso Médio (g) para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3).

Amostras	R	G1	G2	G3
Peso Médio (g)	0,8732	1,0572	0,9331	0,8930
DPR* (%)	5,6786	0,9396	0,9935	0,8385
Resultado	Reprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

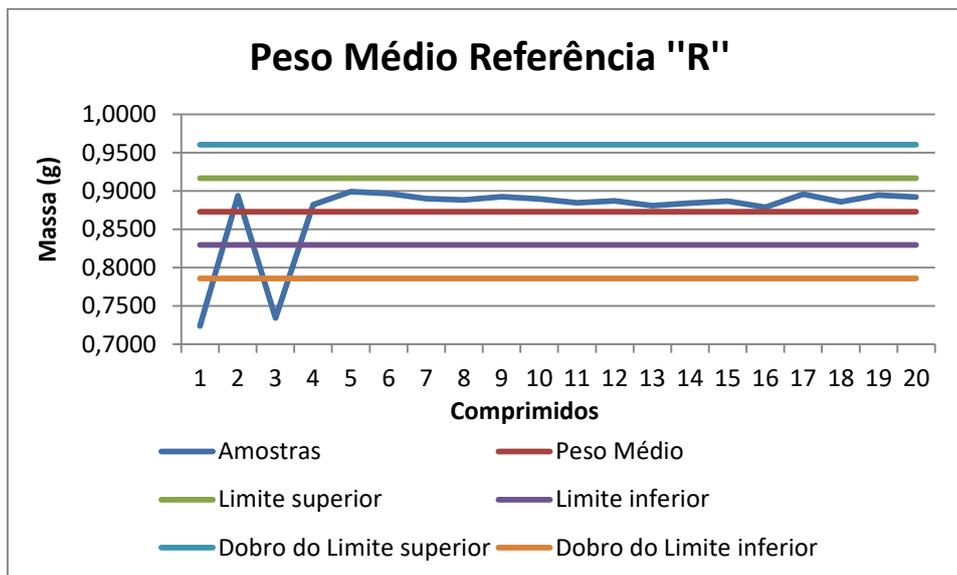
*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa.

Das amostras analisadas apenas a amostra R não se encontra dentro dos padrões especificados, uma vez que a mesma apresentou dois pontos abaixo do segundo limite inferior, como observado na Figura 2, estando assim reprovada no teste. Porém não se pode afirmar que necessariamente a qualidade final do produto está afetada, pois é necessário um estudo mais detalhado para poder confirmar tal hipótese (uma vez que a alteração de peso pode ter sido ocasionada com o aumento de excipientes ou de fármaco). O alto valor de DPR (Desvio Padrão Relativo) obtido pela amostra R levanta a hipótese de que durante o processamento do comprimido ocorreu alguma alteração na quantidade de pó ou granulado utilizado durante o preenchimento da matriz, trazendo assim a variação do peso observada.

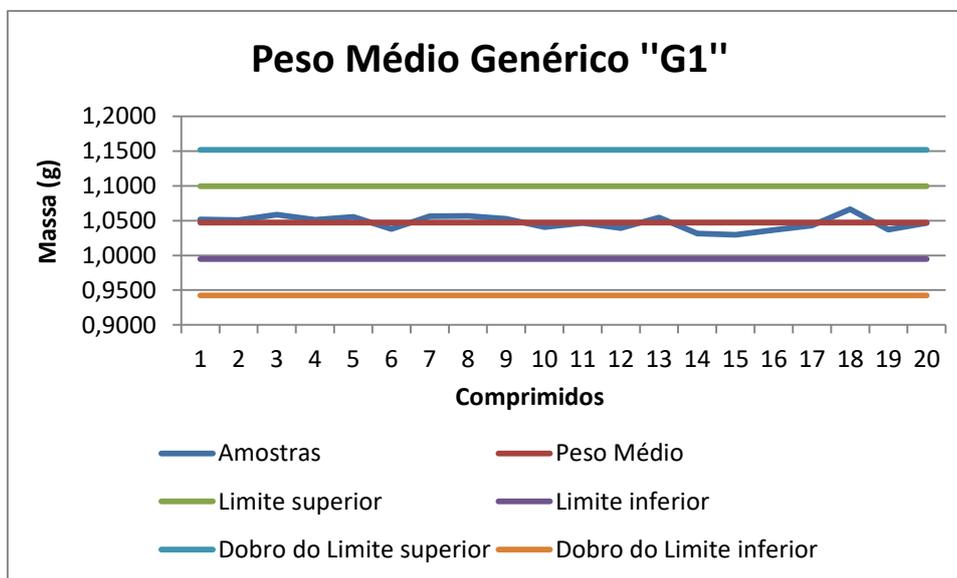
Em um estudo realizado por Bianchin et al., 2012, com comprimidos de propranolol e enalapril também foi possível observar a reprovação de uma das amostras por apresentar unidades fora da faixa de variação de peso médio aceitável, levantando também a hipótese de indicativo de falha no processo de produção, como no teste aqui apresentado.

Figura 3 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento de referência (R).



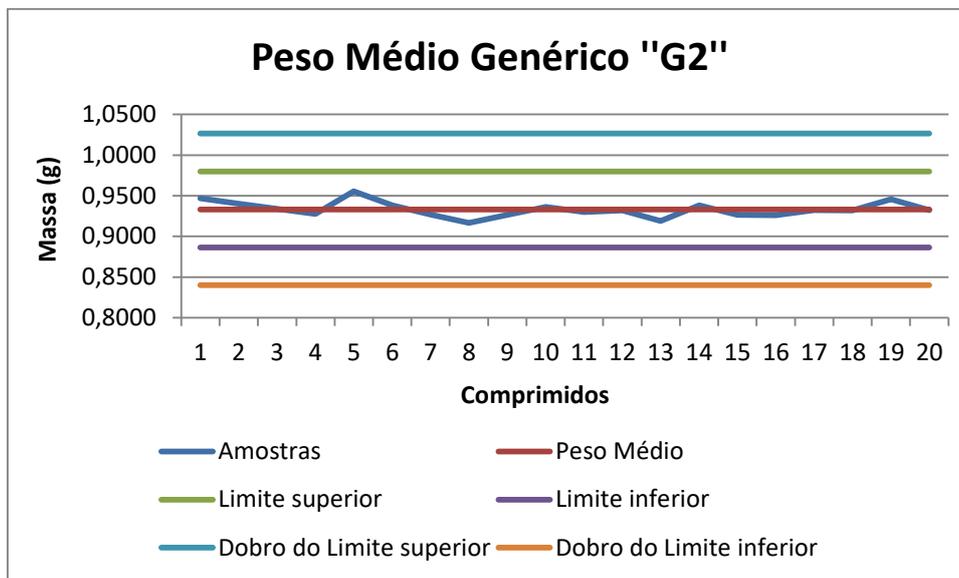
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento genérico 1 (G1).



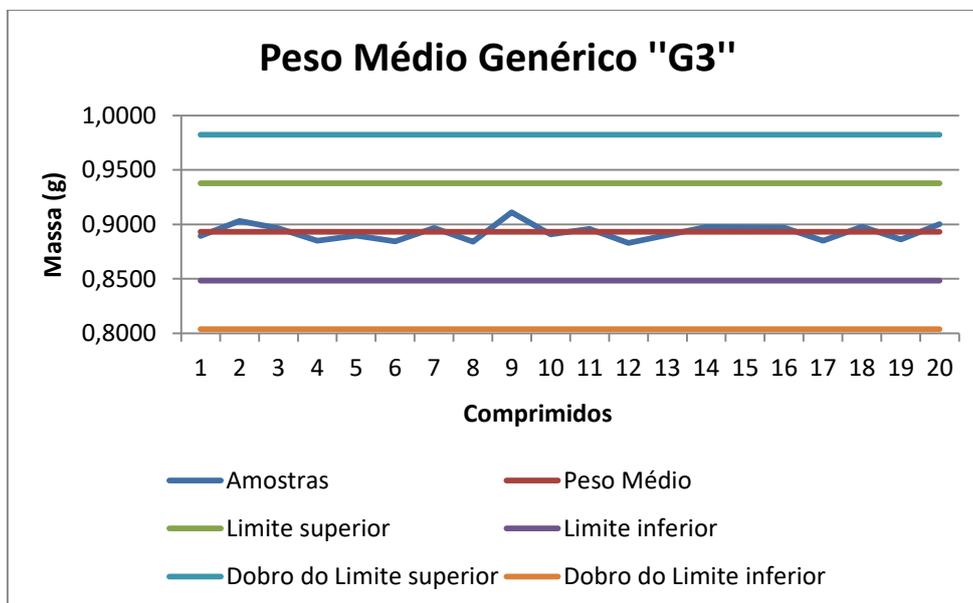
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 5 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento genérico 2 (G2).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 6 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg no medicamento genérico 3 (G3).



Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Avaliação de Friabilidade

Para o teste de friabilidade, o resultado das amostras analisadas no presente trabalho (Tabela 3) demonstrou que as amostras possuem uma alta resistência mecânica, uma vez que todas apresentaram uma perda de massa (%) que varia de 0,01% a 0,03%. Conforme especificado na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, o valor máximo aceitável para perda de massa conforme o procedimento metodológico é de 1,5%, assim sendo, todas as amostras cumpriram o teste apresentando resultados satisfatórios.

Tabela 3: Resultado do Ensaio de Friabilidade para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3).

Amostras	R	G1	G2	G3
Perda (%)	0,01	0,03	0,01	0,02
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa.

Resultado semelhante também foi encontrado por Pugens, Donaduzzi e Melo, 2008, em análise de apresentações de captopril, onde o baixo índice de perda de massa confere a amostra, como resultado final, uma boa resistência mecânica aos comprimidos, garantindo assim a integridade dos mesmos ao serem manuseados.

5.4 Avaliação de Dureza

Os resultados obtidos com o teste de dureza (Tabela 4) evidenciam a alta resistência mecânica apresentada por cada uma das amostras, sendo obtidos valores superiores a 180 N (Newtons – unidade de força). As amostras R e G3 apresentaram um valor de DPR (Desvio Padrão Relativo) consideravelmente alto em relação às demais amostras analisadas, o que por sua vez pode indicar a ocorrência de uma descalibração do aparelho usado para o processo de fabricação dos comprimidos, possivelmente na força exercida pelos punções durante o processo de compressão do comprimido. Destaca-se ainda a amostra G2 que se apresentou como a amostra de maior dureza (335,5 Newtons) e menor DPR.

Segundo especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira nenhuma das unidades submetidas ao teste deve apresentar dureza inferior a 30N para que uma amostra seja aprovada. Assim é possível observar que todas as amostras analisadas neste trabalho foram

aprovadas segundo o teste de dureza, garantindo-lhes resistência a choques mecânicos durante o manuseio, produção, embalagem e até ao transporte das mesmas.

Tabela 4: Resultado do Ensaio de Dureza (N) para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3).

Unidade	R	G1	G2	G3
1º	151,5	276,5	324,5	195,0
2º	168,5	283,0	321,5	213,0
3º	170,0	298,5	334,0	208,0
4º	180,1	241,5	312,5	165,5
5º	315,0	299,5	332,5	173,0
6º	329,0	278,5	331,5	166,0
7º	190,0	261,0	353,5	140,5
8º	177,5	285,0	347,0	215,0
9º	261,0	246,0	349,5	202,0
10º	263,0	283,0	348,5	197,0
Média (N)	220,6	275,3	335,5	187,5
DPR* (%)	29,69	7,22	4,09	13,24
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa.

5.5 Avaliação de Desintegração

Para o teste de desintegração, conforme observado os resultados na Tabela 5, todas as amostras apresentaram valores satisfatórios, estando estes consideravelmente abaixo do limite especificado pela metodologia. Destacam-se as amostra R e G1 onde os resultados foram respectivamente o menor e o maior tempo de desintegração. Conforme especificado na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, o tempo limite de desintegração dos comprimidos de cloridrato de metformina é de 30 minutos.

Tabela 5: Resultado do Ensaio de Desintegração para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3).

Amostras	R	G1	G2	G3
Tempo (min.)	8,23	12,27	12,02	9,04
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa.

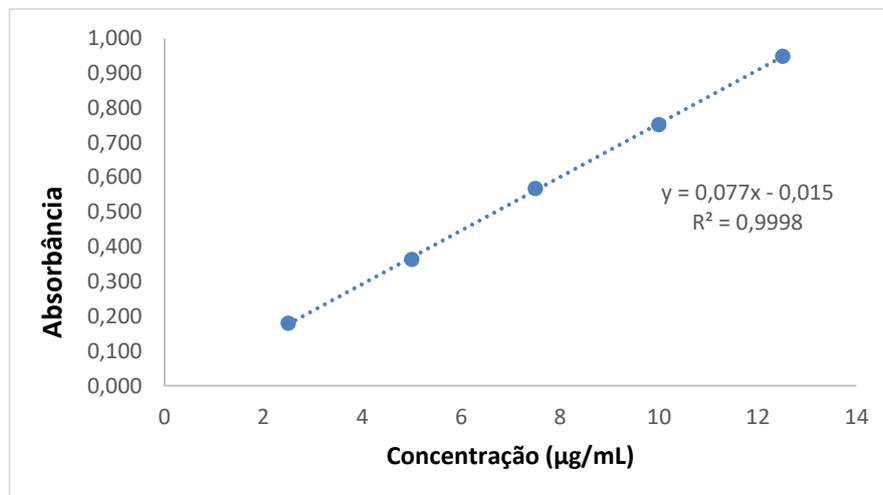
Para uma amostra é importante que a mesma apresente um bom tempo de desintegração, pois assim o princípio ativo do comprimido estará disponível para ser absorvido e desempenhar sua ação terapêutica, ou seja, a desintegração do comprimido afeta diretamente a ação terapêutica do fármaco.

Em um estudo realizado por Brum et al., 2012, foi possível observar uma relação entre tempo de desintegração e a dureza, onde uma amostra que apresentou a menor dureza também apresentou o menor tempo de desintegração. Tal relação não foi observada no presente trabalho, o que leva ao levantamento da hipótese de uso de excipientes diferentes na formulação de cada amostra analisada ou ainda, a utilização de um processo de produção diferente.

5.6 Avaliação de Doseamento

Para a determinação da quantidade de fármaco contida em cada amostra foi necessário primeiro validar o método analítico para doseamento do cloridrato de metformina por meio da espectrofotometria ultravioleta a 232 nm. Assim, foram realizados ensaios em triplicata, a fim de encontrar os valores médios de absorbâncias necessários para a construção da curva de calibração do padrão de cloridrato de metformina através da análise estatística por regressão linear dos dados (Figura 6), que indicou uma relação entre as absorbâncias e as concentrações de fármaco de acordo com a equação $y = 0,077x - 0,015$ e $R^2 = 0,9998$.

Figura 7 - Representação gráfica da curva padrão do cloridrato de metformina obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 232 nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

Segundo a metodologia especificada na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010), para que a amostra seja considerada aceitável a mesma deve possuir teor de fármaco de no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade declarada. Além do fato de que todas as amostras apresentaram valores satisfatórios como pode ser observado na Tabela 7, com destaque para a amostra R que apresentou o menor valor de teor de fármaco e menor DPR. O baixo valor de DPR observado nas análises indica boa precisão entre as repetições analíticas para uma mesma amostra.

Tabela 6: Resultado do Ensaio de Doseamento para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3).

Amostras	R	G1	G2	G3
1° (%)	98,18	103,38	102,21	98,83
2° (%)	98,44	106,10	104,03	100,39
3° (%)	97,14	104,94	100,91	96,88
Média (%)	97,92	104,81	102,38	98,70
DPR* (%)	0,01	1,33	1,56	1,82
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa.

Em um estudo realizado por Peixoto et al., 2005, assim como no presente trabalho, pode-se verificar a importância do teste de doseamento, uma vez que assim é possível

identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração de princípio ativo declarada na fórmula.

A utilização de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada pode representar um possível risco de intoxicação para o paciente, assim como um medicamento com teor abaixo da declarada resultará em falha terapêutica. Condições inapropriadas de armazenamento e transporte podem influenciar diretamente na velocidade de degradação do princípio ativo, neste sentido vale destacar a importância do papel da ANVISA no monitoramento da qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil através de legislações e de fiscalização.

5.7 Avaliação de Dissolução

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

A Farmacopeia Brasileira (5ª edição) estabelece que para uma amostra estar dentro dos parâmetros aceitáveis à mesma não pode apresentar um valor inferior a 75% da quantidade declarada de cloridrato de metformina, dissolvida no período de 45 minutos. As amostras analisadas no estudo apresentam-se em conformidade ao preconizado pela metodologia, como pode ser evidenciado na Tabela 8.

Os valores encontrados de DPR indicam uma homogeneidade na dissolução dos comprimidos de cada amostra (abaixo de 1,5%), e uma possível semelhança entre os excipientes utilizados para a amostra R e G3, devido à proximidade dos valores de DPR, o que indica uma semelhança do perfil de dissolução. Resultado semelhante ao encontrado por Linsbinski, Muis e Machado, 2008, ao avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril.

Tabela 7: Resultado do Ensaio de Dissolução para comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg nos medicamentos de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3).

Amostras	R	G1	G2	G3
1° (%)	98,01	101,06	95,88	98,01
2° (%)	98,40	100,27	97,74	98,40
3° (%)	97,47	99,47	98,54	97,34
Média (%)	97,96	100,27	97,38	97,92
DPR* (%)	0,48	0,80	1,40	0,55
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa.

5.8 Avaliação de Equivalência

Todas as amostras avaliadas nas condições de experimento empregadas foram consideradas equivalentes farmacêuticos, por apresentarem e obedecerem os mesmos padrões de qualidade e especificações preconizados na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira. Apresentando o mesmo princípio ativo, em quantidade, forma farmacêutica e via de administração iguais, mas não necessariamente os mesmos excipientes.

6 CONCLUSÃO

Os dados obtidos na avaliação físico-química dos comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg comercializados nas farmácias do município de Caicó/RN permitiram as seguintes conclusões:

- Todas as amostras analisadas encontram-se dentro dos limites aceitáveis para os parâmetros físico-químicos de características organolépticas, friabilidade, dureza, desintegração, doseamento e dissolução;
- No ensaio de determinação do peso médio das amostras, apenas a amostra do produto de referência (R) encontra-se fora do limite de aceitabilidade, porém não foi possível determinar se a qualidade do produto foi comprometida;
- As amostras avaliadas (medicamento de referência e genéricos) foram consideradas equivalentes farmacêuticos nas condições de experimento empregadas;
- Os medicamentos de referência e genéricos de cloridrato de metformina comercializados na cidade de Caicó/RN encontram-se adequadamente qualificados para o consumo segundo os parâmetros preconizados pela 5ª edição da Farmacopeia Brasileira.

REFERÊNCIAS

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

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

ASSUNÇÃO, T. S.; URSINE, P. G. S. Estudo de fatores associados à adesão ao tratamento não farmacológico em portadores de diabetes mellitus assistidos pelo Programa Saúde da Família, Ventosa, Belo Horizonte. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 2189-2197. Ventosa: Belo Horizonte, 2008. Disponível em: <
<http://www.scielo.org/pdf/csc/v13s2/v13s2a24.pdf>>. Acesso em: 14.07.2016.

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

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

BIANCHIN, M. D.; BLATT, C. R.; SOARES, A.; GUERREIRO, I. C. K. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & saúde coletiva**. Rio de Janeiro. Vol. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.

BRANCHTEIN, L.; MATOS, M. C. G. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica reacional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Lista de medicamentos de referência**. Brasil, 2009. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/index.htm>. Acessado em: 20.07.2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de**

Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 9 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 228 p. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ODAF/RENAME2014ed2015.pdf>>. Acesso em: 17.07.2016.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução 17, de 16 de abril de 2010, Regulamento técnico para medicamento similar, estabelece critérios para registro de Medicamento Similar. **Diário Oficial da União.** Brasília, DF. 2010a Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso em: 12.07.2016.

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

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

BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; ROSA, F. P. JR.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, 2012. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2114/1257>. Acesso em: 02.02.2017.

CORRÊA, J. C. V. **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz.** 2003. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2003. Disponível em: <[doi:10.11606/D.9.2003.tde-30092011-122030](https://doi.org/10.11606/D.9.2003.tde-30092011-122030)>. Acesso em: 20.09.2016.

CORREIA, L. G.; BOAVIDA, J. M.; ALMEIDA, J. F. D.; ANSELMO, J.; AYALA, M.; CARDOSO, S. M.; COSTA, A. L.; DORES, J.; DUARTE, J. S.; DUARTE, R.; FERREIRA, H.; MEDINA, J. L.; NUNES, J. S.; PEREIRA, M.; RAPOSO, J. Diabetes: Factos e números 2014. **Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes.** Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2014.

CURRIE, C. J.; POOLE, C. D.; GALE, E. A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 52, n. 1, p. 1766-1777, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00125-009-1440-6>>. Acesso em: 13.08.2016.

SANTOS, M. J. F.; Avaliação da qualidade de vida e do controlo glicémico em diabéticos tipo 1 com bomba infusora de insulina. **Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo**, n. 4. 2009. Disponível em: <http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/32412736/Artigoversofinalicbas.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAJ56TQJRTWSMTNPEA&Expires=1478294685&Signature=YDem%2Bne8jNtXtEoKwzgPI15jAW4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DArtigo_de_Investigacao_Medica_Mestrado_I.pdf>. Acesso em: 27.10.2016.

DOWLING, R. J. O.; GOODWIN, P. J.; STAMBOLIC, V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. **BMC Medicine**, v. 9, n. 3, 2011. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-33>>. Acesso em: 01.08.2016.

GRAHAM, G. G.; PLUNT, J.; ARORA, M.; DAY, R. O.; DOOGUE, M. P.; DOUNG, J.; FURLONG, T. J.; GREENFIELD, J. R.; GREENUP, L. C.; KIRKPATRICK, C. M.; RAY, J. E.; TIMMINS, P.; WILLIAMS, K. M. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical pharmacokinetics**. v. 50, n. 2, p. 81-98, 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/search?sortOrder=newestFirst&facet-content-type=Article&facet-journal-id=40262>>. Acesso em: 02.09.2016.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. D. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008. Disponível em: <http://rbfarma.org.br/files/138_pag_214a219_avaliacao_equivalencia.pdf>. Acesso em: 02.02.2017.

LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; CRUZ, M. R.; SANTOS, M. R.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; CHAUD, M. V. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. **Saúde Rev.** 7 (15): p. 39-43, 2005. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307226203012>>. Acesso em: 22.07.2016.

LYRA, R.; OLIVEIRA, M.; LINS, D.; CAVALCANTI, N. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 239-249. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200010&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 10.10.2016.

MICULIS, C. P.; MASCARENHAS, L. P.; BOGUSZEWSKI, M. C. S.; CAMPOS, W. D. Atividade física na criança com diabetes tipo 1. **Jornal de Pediatria (Rio J.)** p. 271-8, 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Luis_Mascarenhas3/publication/270203594_Atividade_fisica_na_criana_com_diabetes_tipo_1/links/55549fe608ae6fd2d820dee7.pdf>. Acesso em: 03.08.2016.

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

PESSOA, S. M. F.; NETA, F. A. V.; CRISÓSTOMO, V. L.; CASTRO, R. C. M. B.; ARAGÃO, M. M. S.; CALOU, C. G. P. Avaliação do perfil e dos cuidados no pré-natal de mulheres com diabetes mellitus gestacional. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**. v. 15, n. 5, p. 823-831, set./out. 2014. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/10657>>. Acesso em: 16.07.2016.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JR, A. D. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITE JR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005. Disponível em: <<http://cebrim.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>>. Acesso em: 01.10.2016.

PUGENS, A. M.; DONADUZZI, C. M.; MELO, E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 1, 2008. Disponível em: <http://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/4612/3934>. Acesso em: 02.02.2017.

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

SCHIMMER, B. P.; PARKER, K. L. **Adrenocorticotrop hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs**: inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.

SHPAKOV, A. O.; DERKACH, K. V. The functional state of hormone-sensitive adenylyl cyclase signaling system in diabetes mellitus. **Journal of signal transduction**, v. 2013, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jst/2013/594213/abs/>>. Acesso em: 26.07.2016.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015**. Organização Jose Egidio Paulo de Oliveira, Sergio Vencio. São Paulo: AC Farmaceutica, 2015.

SOUZA, C. L.; BARROSO, S. M.; GUIMARÃES, M. D. C.. Oportunidade perdida para diagnóstico oportunista de diabetes mellitus em comunidades quilombolas do sudoeste da Bahia, Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 6, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Mark_Guimaraes/publication/262844165_Missed_opportunity_for_timely_diagnosis_of_diabetes_mellitus_in_Afrodescendant_communities_in_the_southwest_of_the_state_of_Bahia_Brazil/links/53eb6cd30cf26f1f689d63cf.pdf>. Acesso em: 16.08.2016.

VENANCIO, S. I.; DALLORA, M. E. L. D. V.; LEICHSENDRING, M. L.; NASCIMENTO, A. D. F. Insulinas de ação prolongada no tratamento de diabete mellitus tipo 2. **BIS, Bol. Inst. Saúde**. São Paulo, v. 14, n.2, maio 2013. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151818122013000200010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 30.09.2016.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS. **Rev. Bras. Farm**, v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_55a59_PIROXICAM.pdf>. Acesso em: 16.09.2016.

ANEXOS

ANEXO A – Certificado de análise do Cloridrato de Metformina.

OK

CERTIFICADO DE ANALISE

Purifarma

PRODUTO...: METFORMINA HCL
 FABRIC...: 01/03/13
 VALIDADE...: 28/02/18
 LOTE FAB/INTERNO...: MET/C/13030446

PROCED...: INDIA
 ORIGEM...: INDIA
 EMISSAO...: 21/08/15
 N.FISCAL...: 000087218

NOME DO PRODUTO: METFORMINA HCL
 FORMULA MOLECULAR: C₄H₁₁N₅.HCL
 PESO MOLECULAR: 165.6
 CAT. TERAPEUTICA: HIPOGLICEMIANTE
 FATOR DE CORRECAO: 0.9972
 DENSIDADE: 0.5760 g/mL
 D.C.B.: 05782
 CAS: 1115-70-4

BOLETIM DE ANALISE: 1849/15 DATA DE LIBERACAO: 15/07/15 No OP: 12.840/15

TESTES	ESPECIFICACOES	RESULTADOS
ASPECTO FISICO:	PO OU CRISTAIS BRANCO	DE ACORDO
SOLUBILIDADE:	LIVREMENTE SOLUVEL EM AGUA, POUCO SOLUVEL EM ALCOL	DE ACORDO
IDENTIFICACAO:	IR/CLORETO/PONTO DE FUSAO/TLC/ *COLORIMETRIA	DE ACORDO
PONTO DE FUSAO:	222oC A 226oC	225,3 oC
APARENCIA SOLUCAO:	LIMPIDA E INCOLOR	DE ACORDO
SUBS. RELATADAS (HPLC):	CIANOGUANIDINA MAX. 0.02% QUALQUER OUTRA IMPUREZA MAX. 0,1% TOTAL MAX. 0.5%	0.0064% 0.018% 0.047%
*METALIS PESADOS:	MAX. 10 PPM	DE ACORDO
PERDA POR SECAGEM:	MAX. 0.5%	0.33%
SUBS. SULFATADAS:	MAX. 0.1%	0.08%
MOSEAMENTO:	98.5% A 101% (B.A.)	100.28%
TAMANHO DA PARTICULA:	* 100% PASSA EM 14 MESH 90% PASSA EM 20 MESH * APROX. 70% PASSA EM 40 MESH	DE ACORDO 98% DE ACORDO

OBS.: RESULTADOS DE ACORDO COM ANALISES REALIZADAS NO LABORATORIO DE CONTROLE DE QUALIDADE GEMINI (BP 2014).
 * RESULTADO TRANSCRITO DO LAUDO DE ANALISE DO FABRICANTE (BP 2012).
 * TESTE ADICIONAL DO FABRICANTE.
 DISPOSICAO: APROVADO

Dra LUCIANA PEREIRA
 FARM. RESP. CRF-GO/2400

SERVICO DE ATENDIMENTO GEMINI - sacgo@geminifarmacautica.ind.br 08007715008

LAUDO DE ANALISE OK com FR
 PROP. ORGALOLEPTICAS Pó cristallino branco
 SOLUBILIDADE Solúvel na água, pouco solúvel no álcool
 PONTO DE FUSÃO 224-226°C


 APROVADO
 CRF 1895
 02.09.15

Gemini Indústria de Insumos Farmacêuticos Ltda www.purifarma.com.br

Matriz - Goiás Via Primária 40, Qd 08 A, Módulo 01 e 02, D.A.L.A Anápolis / GO / Brasil - CEP 75132-105 Fone: 55 62 3701-5460	Filial - São Bernardo do Campo Rua Faustino Negri, 285 Galpão 05 - Cooperativa SBC / SP / Brasil - CEP 09851-720 Fone: 55 11 2067-5600	Filial - São Paulo Rua Coronel Cabrita, 137 - Jd. da Glória São Paulo / SP / Brasil - CEP 01545-030 Fone: 55 11 2067-5600
---	--	---

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

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

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

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

APÊNDICE

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

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbância*	Média	DPR** (%)
2,5	0,175	0,180	4,81
	0,175		
	0,190		
5,0	0,357	0,364	2,29
	0,373		
	0,361		
7,5	0,566	0,568	0,37
	0,569		
	0,570		
10,0	0,757	0,752	0,61
	0,748		
	0,751		
12,5	0,950	0,948	0,40
	0,951		
	0,944		

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

**Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa.