

Controle de qualidade da vitamina D 7.000 UI: Estudo comparativo entre formulações magistrais e industrializados

Vitamin D quality control 7.000 IU: Comparative study between masterfull and industrialized formulations

Control de calidad de la vitamina D 7.000 UI: Estudio comparativo entre formulaciones magistrales e industrializadas

Recebido: 24/10/2022 | Revisado: 31/10/2022 | Aceitado: 01/11/2022 | Publicado: 07/11/2022

Vanusa Messiano Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5889>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: vanusaamessiano@gmail.com

Bárbara Longhini Gonzalez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1521-0636>

Universidade Estadual de Maringá, Brasil

E-mail: longhini.barbara@gmail.com

João Carlos Palazzo de Mello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7532-3395>

Universidade Estadual de Maringá, Brasil

E-mail: mello@uem.br

Daniela Cristina de Medeiros Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-035X>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: prof.danielaaraujo@uninga.edu.br

Jacqueline Godinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8362-1106>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: prof.jacquelinegodinho@uninga.edu.br

Resumo

Com o início da pandemia da COVID-19, a busca pelo fortalecimento do sistema imunológico teve um crescimento exorbitante, para isto, as pessoas passaram a utilizar medicamentos e suplementos que fornecessem tal benefício, como por exemplo a Vitamina D. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo, avaliar por meio do controle de qualidade, se a Vitamina D 7000 UI de farmácias de dispensação e de manipulação estão dentro dos padrões estipulados pela United States Pharmacopeia e se apresentam a quantidade em UI que garantem possuir. Para tanto, foram testados suplementos de 3 farmácias de manipulação e 3 vitaminas D industrializadas, utilizando os testes que constam na United States Pharmacopeia, sendo eles, o peso médio, teste de desintegração, ensaio de pureza, e o doseamento. Os resultados obtidos foram que, nos testes do peso médio e desintegração, as amostras manipuladas e as industrializados foram aprovados, nos ensaios de pureza e doseamento não foram aprovadas, pois os valores resultantes dessas análises foram discrepantes com aqueles estabelecidos na United States Pharmacopeia. Com isso, concluiu-se que as farmácias magistrais e as indústrias farmacêuticas apresentam falhas em seus respectivos controles de qualidade, o que demanda um olhar especial, visto que tais falhas ocasionam em produtos sem garantia de segurança e efetividade.

Palavras-chave: Vitamina D; COVID-19; Controle de qualidade; Ergocalciferol; Equivalência.

Abstract

With the beginning of the COVID-19 pandemic, the search for strengthening the immune system had an exorbitant growth, for this, people started to use medicines and supplements that provide such benefit, such as Vitamin D. In this context, the present The objective of this study was to evaluate, through quality control, whether Vitamin D 7000 IU from dispensing and handling pharmacies are within the standards stipulated by the United States Pharmacopeia and if they present the amount in IU they guarantee to have. Therefore, supplements from 3 compounding pharmacies and 3 industrialized vitamins D were tested, using the tests contained in the United States Pharmacopeia, namely, the average weight, disintegration test, purity test, and dosage. The results obtained were that, in the tests of average weight and disintegration, the manipulated and industrialized samples were approved, in the purity and dosage tests they were not approved, as the values resulting from these analyzes were discrepant with those established in the United States Pharmacopeia. With this, it was concluded that the compounding pharmacies and the pharmaceutical industries have

flaws in their respective quality controls, which demands a special look, since such flaws lead to products without a guarantee of safety and effectiveness.

Keywords: Vitamin D; COVID-19; Quality control; Ergocalciferol; Equivalence.

Resumen

Con el inicio de la pandemia del COVID-19, la búsqueda por fortalecer el sistema inmunológico tuvo un crecimiento desorbitado, para ello, las personas comenzaron a utilizar medicamentos y suplementos que brindan tal beneficio, como la Vitamina D. En este contexto, el presente El objetivo de este estudio fue evaluar, a través del control de calidad, si la Vitamina D 7000 UI de las farmacias dispensadoras y manipuladoras se encuentran dentro de los estándares estipulados por la Farmacopea de los Estados Unidos y si presentan la cantidad en UI que garantizan tener. Por lo tanto, se probaron suplementos de 3 farmacias de compuestos y 3 vitaminas D industrializadas, utilizando las pruebas contenidas en la Farmacopea de los Estados Unidos, a saber, el peso promedio, la prueba de desintegración, la prueba de pureza y la dosificación. Los resultados obtenidos fueron que, en las pruebas de peso medio y desintegración, las muestras manipuladas e industrializadas fueron aprobadas, en las pruebas de pureza y dosificación no fueron aprobadas, ya que los valores resultantes de estos análisis discreparon con los establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos. Con ello, se concluyó que las farmacias magistrales y las industrias farmacéuticas presentan fallas en sus respectivos controles de calidad, lo que exige una mirada especial, ya que tales fallas conducen a productos sin garantía de seguridad y eficacia.

Palabras clave: Vitamina D; COVID-19; Control de calidad; Ergocalciferol; Equivalencia.

1. Introdução

A Covid-19, doença viral causada pelo SARS-CoV-2, teve seu primeiro relato em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, onde os primeiros casos foram inicialmente identificados como pneumonia, no entanto, pouco tempo depois descobriu-se que o vírus causador era pertencente a uma nova cepa da família coronavírus, sendo esta conhecida desde 1960, composta por vírus com características semelhantes às do SARS-CoV-2 (Instituto Butantan, 2020; Zatti et al., 2022).

Esta doença viral, apresenta sintomas característicos a uma síndrome respiratória aguda, sendo que, nos primeiros casos ainda não se tinha conhecimento do tratamento, e até os dias atuais ainda não se padronizou-se um tratamento, este fato foi precursor para incontáveis estudos, a fim de determinar um protocolo, principalmente farmacoterapêutico para estes casos (Colman, 2021). Logo chegaram na seguinte estratégia, o reposicionamento de drogas, que passou a ser testado e avaliado dentro das condições visualizadas nos pacientes. Até o atual momento, ainda não houve nenhum medicamento que comprove ser totalmente efetivo para tratar a COVID-19, desta foram, pesquisadores estão em constante empenho nesta busca. Entre as estratégias adotadas no tratamento da doença, destaca-se a utilização de substâncias auxiliassem o sistema imunológico, uma vez que o coronavírus pode ser mais prejudicial em pacientes imunossuprimidos, destacando-se a Vitamina D (Ferreira & Andricopulo, 2020; Mc Leod, 2021).

A Vitamina D é um hormônio que possui diferentes isoformas, entre elas encontra-se o ergocalciferol, também denominada de vitamina D₂. Esta possui origem vegetal, entrando no organismo de maneira exógena por via dietética ou, ainda, de modo endógeno o qual se dá por precursores endógenos presentes na pele, que são ativados posteriormente à exposição solar, especificamente, aos raios UV-B (Silverthorn, 2017). Sua relação com a imunidade se dá devido a sua ligação com o receptor de vitamina D (VDR) que é expresso em diversas células, permitindo que a mesma module tanto a imunidade inata, quanto a adaptativa. Isto ocorre, devido a conversão da vitamina em calcitriol que, ao se ligar em células imunes, auxilia na prevenção da infecção viral, reduzindo a expressão das citocinas, como a Interleucina-6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e também o Interferon b (IFN-B). (Rebelo-Marques, 2017; Barral et al., 2007).

Assim, de acordo com a Endocrine Society (2018), é necessário que o paciente apresente a concentração mínima de 30 ng/ml sanguíneas da vitamina, para possuir normalidade nos valores de referência. É importante ressaltar que, considera-se saudável até 100 ng/ml, pois superior a isto pode ser tóxico. Ademais, outro valor de referência importante, é da quantidade em unidades internacionais (UI), que são aquelas suplementadas ou ingeridas, que variam entre 200 a 400 UI diárias, podendo variar de acordo com a faixa etária e o histórico do paciente, assim as recomendações de quantidades diárias são indicadas perante a

necessidade do indivíduo. (SBEM, 2017)

Devido a sua atividade frente ao sistema imunológico, inúmeros estudos têm sido realizados durante o período pandêmico exibindo resultados que sugerem que os níveis de vitamina D podem influenciar tanto na prevenção, quanto no tratamento da COVID-19, por esse motivo a procura por suplementos de vitamina D teve um grande aumento (Miranda, 2020; Grant, et. al. 2020). Por exemplo, um estudo realizado na cidade de Maringá observou que, em uma farmácia de dispensação, no ano de 2019 foram vendidas 153 caixas de vitamina D, já em 2020 ocorreu um aumento significativo, onde foram dispensadas 1280 caixas, desta forma acredita-se que similarmente as farmácias de dispensação, este aumento também possa ter ocorrido nas farmácias magistrais. (Tazinazzo et al., 2021). Um segundo estudo, apontou que em 2020, em Minas Gerais a vitamina D teve um aumento na sua venda de 400%, em relação aos outros anos. (Willkomm et al., 2020). Outro estudo relevante, ainda em andamento, é um ensaio clínico randomizado realizado na França, pelo Hospital Universitário Angers, o intuito do mesmo é de avaliar a suplementação da vitamina D em altas doses comparadas às doses padrões, verificando se a mesma traz benefícios a longo prazo aos pacientes positivos para COVID-19. (U.S. National Library of Medicine, 2021).

Isto posto, devido ao aumento da dispensação de formulações com a vitamina, tanto as indústrias quanto as farmácias magistrais passaram a produzir mais, ou seja, resultando em aumento drástico e rápido da demanda, o que pode a qualidade das formulações, podendo resultar em lotes comprometidos em relação às dosagens, quantidades, peso, densidade, impactando diretamente a eficácia desses suplementos. Assim, diante do exposto, o objetivo deste trabalho é realizar o controle de quantidade de cápsulas da Vitamina D 7.000 UI, comercializadas em farmácias de dispensação e magistrais, a fim de determinar se o produto dispensado aos pacientes está dentro dos padrões determinados na United States Pharmacopeia (2021), fazendo uma comparação tanto entre as formulações magistrais quanto industrializadas.

2. Metodologia

Para o seguinte estudo o método de pesquisa utilizado seguiu o descrito por Bueno et al. (2021), e pela United States Pharmacopeia (2021) adaptados, onde por meio dos experimentos realizados, foi feito um estudo comparativo e quantitativo entre as vitaminas manipuladas e as industrializadas. Para tanto, as apresentações comerciais de vitaminas D utilizadas no total foram 6, sendo 3 industrializadas e 3 manipuladas. As mesmas foram adquiridas da seguinte forma, as 3 industrializadas de marcas distintas na forma farmacêutica comprimidos, e as 3 manipulações adquiridas em diferentes farmácias de manipulação na forma farmacêutica cápsulas, todas contendo 7000 UI. Para a realização dos testes foram necessárias 35 cápsulas e comprimidos de cada suplemento. Posterior aos testes, os resultados serão analisados por meio da média, desvio padrão e coeficiente de variação, e serão quantificados e analisados, para poder avaliar se os resultados que estavam sendo almejados foram alcançados, e permitir também realizar um estudo comparativo entre ambos.

2.1 Peso Médio

Para o Peso médio, utilizaram 20 comprimidos/ cápsulas de cada amostra, realizou-se a pesagem de 20 comprimidos de cada amostra industrializada, e 20 cápsulas cheias e depois esvaziadas e pesadas apenas as cápsulas de cada amostra manipulada, com isso, foi obtido o peso médio individuais em miligramas (mg). Posterior a isto, foram realizados os cálculos de limites de variação, desvio padrão e coeficiente de variação.

2.2 Teste de Desintegração

Para o teste de desintegração, utilizaram 6 unidades por amostra tanto manipuladas quanto industrializadas, este teste que avalia o tempo que cada amostra demora para desintegrar, onde foram colocadas no Desintegrador (Figura 1), que é um

equipamento que submerge as amostras repetitivamente em água destilada pelo tempo máximo de 30 minutos e, assim que as 6 amostras se desintegraram por completo, foram retiradas e o tempo em que finalizou-se foi expresso em minutos.

Figura 1 - Desintegrador de Comprimidos e Cápsulas.



Notas: O Desintegrador é o aparelho utilizado em laboratórios, para avaliar o tempo que cada amostra leva para se desintegrar, na figura pode-se observar que apresenta 3 compartimentos nos quais são preenchidos com água destilada, e a base do aparelho é preenchido com água normal que irá ser aquecida até a temperatura de 37°C. Fonte: United Pharmatek USA. Disponível em: <http://unitedpharmatek.com/Analytical-Instruments/Tablet-Disintegration-Tester.html>

2.3 Ensaios de pureza

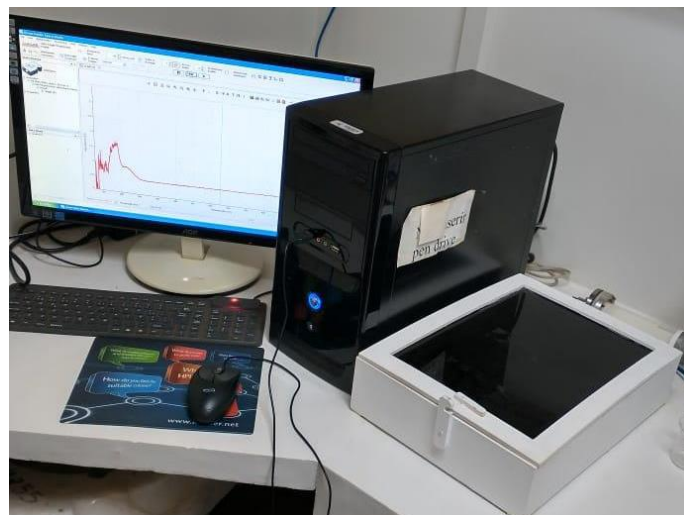
Para os Ensaios de Pureza, foram utilizados 5 unidades de cada amostra, o mesmo avalia o quanto são puras, foram retiradas 5 alíquotas de cada amostra, ou seja, de cada vitamina D que estava em avaliação, que posteriormente foram dissolvidas em 10 ml de álcool etílico e filtradas, considerando-se que a Vitamina D é insolúvel em água. Posteriormente, foram adicionados às soluções de azul de tetrazólio e hidróxido de metilamônio, aguardou-se 5 minutos, e por fim adicionou-se o ácido acético glacial. Estas substâncias produzem uma reação que foi capaz de captar e permitir que apenas as impurezas sejam lidas no espectrofotômetro (Figura 2) em 254 nm, após a leitura das amostras no espectrofotômetro, foi realizada a leitura do padrão que de acordo com a USP (2021), deve-se utilizar a Hidroquinona 0,2g por apresentar a absorbância e comprimento de ondas ideal que deve ser utilizada como base, e sua preparação se deu da mesma forma que as amostras, e assim, posterior a sua leitura, foi realizada a média da absorbância de cada amostra dos manipulados e industrializados.

2.4 Teste de Doseamento

Para a determinação do teor e o doseamento, utilizou-se 10 unidades por amostra, que foram reaproveitadas do peso médio. Este teste é realizado por meio da leitura no espectrofotômetro (Figura 2) que determina a dose de cada vitamina avaliada, se está dentro do esperado ou não. Para tanto, foi realizado o peso médio novamente das amostras, depois foram coletadas 3 alíquotas de cada amostra, para que o teste pudesse ser feito em triplicata, as mesmas foram dissolvidas em 10 ml de álcool etílico e, após decantarem, foi feito também o padrão, que é a Vitamina D pura. Logo após realizou-se as leituras também em triplicata das amostras e do padrão no espectrofotômetro em 254 nm, para obter 3 absorbâncias diferentes, que depois foi feita uma média entre esses valores obtidos, para fornecer um desvio padrão e o coeficiente de variação e assim foi feito com as demais, e por fim efetuou-se a avaliação do rótulo e embalagem com o intuito de verificar se estão adequados (USP, 2021). Por fim, com o intuito de obter uma validação analítica, dos valores obtidos na determinação do teor, foi realizada a leitura em triplicata do padrão (Vitamina D Pura) de 5 concentrações em µg/ml diferentes, para obter uma curva de calibração que pudesse determinar a concentração de Vitamina D em relação a sua absorbância. Seguindo a RDC Nº 166, de 24 de Julho de 2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, a construção desta curva baseou-se na linearidade

descrita na seção II preconiza que sejam utilizadas no mínimo 5 concentrações distintas, com os valores da absorvância de cada concentração, a curva pode ser formulada e resultou no valor de y que foi utilizado para realizar os cálculos para obtenção dos teores de cada amostra, além disso, outro fator importante é que o coeficiente de correlação deve estar acima de 0,990 e a curva obtida gerou um coeficiente de 0,9922, que afirmar a linearidade desta curva de calibração. (Anvisa, 2017)

Figura 2 - Espectrofotômetro utilizado no laboratório K80.



Notas: O espectrofotômetro é o aparelho que realiza leitura da absorvância em comprimento de onda da amostra, o mesmo pode ser observado na imagem, é o instrumento branco, que é vinculado ao computador, pois é através de um software que são feitas as leituras, chamado de Ocean Optics SpectraSuite, onde é possível visualizar pela figura uma representação de como o comprimento de onda é transmitido. Fonte: Imagem feita por uma das autoras.

2.5 Rótulo e Embalagem

Para análise de rótulo e embalagem foram levados em consideração as RDC 67/2007 e RDC 71/2009, ambas fornecem os parâmetros que devem ser avaliadas nos rótulos, e o que deve constar na embalagem.

3. Resultados e Discussão

3.1 Peso Médio

Ao realizar o peso médio das 6 amostras de Vitamina D 7.000 UI em avaliação, de acordo com a US Pharmacopeia (2021), foram obtidos os seguintes resultados, presentes na Tabela 1.

Tabela 1 - Peso Médio dos comprimidos comerciais e cápsulas manipuladas.

Amostras	Manipulados			Industrializados		
	1	2	3	1	2	3
Peso Médio	0,140	0,268	0,145	0,361	0,149	0,146
Limite Superior Encontrado	0,148	0,277	0,153	0,370	0,151	0,150
Limite Inferior Encontrado	0,129	0,255	0,137	0,347	0,144	0,142
Desvio Padrão	0,0054	0,0055	0,0036	0,0061	0,0017	0,0022
Coefficiente de variação	3,8%	2,1%	2,5%	1,6%	1,1%	1,5%
Aprovado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Notas: A tabela expressa o peso médio, os limites de variação encontrados, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada amostra avaliadas. Fonte: Autores.

De acordo a US Pharmacopeia (2021), após encontrar o peso médio deve ser feito o cálculo para determinar qual o limite de variação, utilizando como base os critérios de aceitação para cápsulas e comprimidos, que fornecem o limite de variação que deve ser considerado, buscando encontrar o limite superior e inferior, ou seja, o maior e menor peso encontrado dentre as 20 amostras, pelo fato que a US Pharmacopeia (2021), aceita até 2 comprimidos ou cápsulas fora do limite de aceitação, porém, ambas não poderão estar abaixo ou acima da porcentagem do limite, além disso o desvio padrão e o coeficiente de variação também são avaliados, pois verificam a dispersão, ou seja, a variação dos dados em relação ao média.

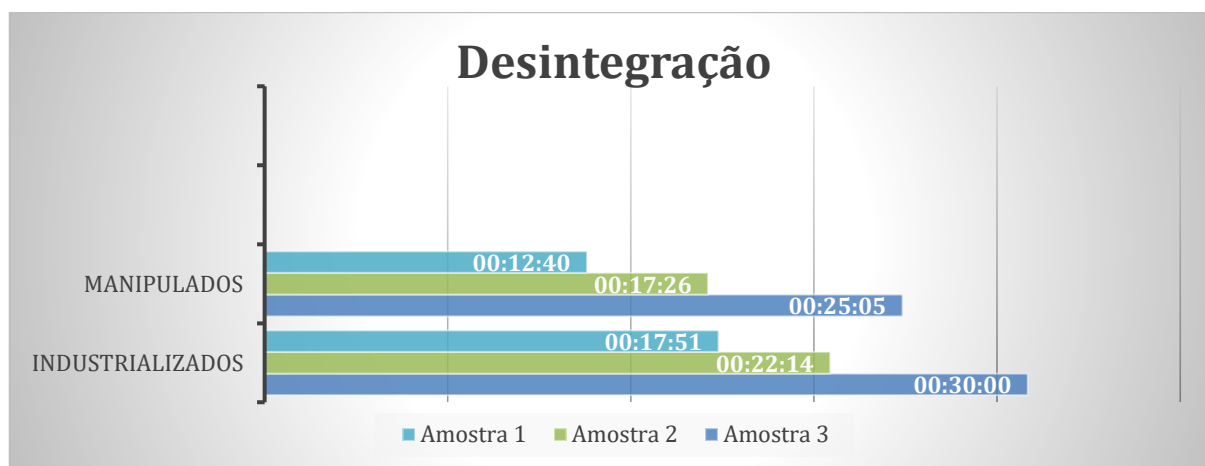
Nos dados obtidos das 6 amostras de Vitamina D avaliadas, verificou-se que todas estavam dentro dos valores pré-determinados pela US Pharmacopeia (2021), reforçando que em todos os intervalos de variação estavam dentro do que era esperado, isto é, que dentre as amostras nenhuma ficou acima ou abaixo dos limites estabelecidos. Além disso, o coeficiente de variação, demonstrou por meio das porcentagens obtidas, que todas apresentaram baixa dispersão ao peso médio, visando que a porcentagem é de 10,0% (USP, 2021).

De acordo com o autor Zarbielle et. al. (2007), os valores adquiridos por meio do peso médio têm um papel importantíssimo, pois demonstra a homogeneidade de cada unidade e também do lote, além disso, indicam se a técnica utilizada para a manipulação das cápsulas e para a fabricação dos comprimidos, pode ter sido efetiva ou não. Sendo assim caso não estejam dentro dos parâmetros estabelecidos, geram a reprovação da amostra avaliada, contudo, a aprovação das amostras neste teste é um dos parâmetros de suma importância no Controle de Qualidade, garantindo a segurança para o paciente, de que ele está fazendo uso de um medicamento que está cumprindo as especificações.

3.2. Teste de Desintegração

Nos testes de desintegração, como determinado na US Pharmacopeia (2021), 6 amostras de cada Vitamina D manipuladas e industrializadas foram avaliadas, utilizando o equipamento chamado de Desintegrador (Figura 2), e o tempo que as amostras levaram para se desintegrar foram contabilizados, como apresentado na Figura 3.

Figura 3 - Tempo que cada amostra demandou desintegrar em água destilada.



Notas: O gráfico indica os o tempo em minutos, que as 6 unidades de cada amostra avaliada demandaram para se desintegrar, lembrando que o tempo máximo para desintegração é de 30:00 minutos, nas 3 primeiras barras horizontais, é possível visualizar o tempo que as amostras manipuladas levaram para se desintegrar totalmente, e nas 3 barras horizontais abaixo apresenta o tempo que cada amostra industrializada levou para desintegrarem-se. Fonte: Autores.

O Teste de desintegração, tem por finalidade avaliar se os medicamentos estão se desintegrando da maneira correta e no tempo adequado, visto que a desintegração do medicamento é a etapa que determina o tempo que esse fármaco será absorvido e exercerá sua atividade no organismo, com isso, de acordo com a US Pharmacopeia (2021), foi estipulado que o tempo ideal e

aceitável para este feito, é de no máximo 30 minutos de acordo com a monografia do Ergocalciferol. Assim, caso o suplemento que não se desintegre dentro deste período, pode resultar em problemas na formulação e poderá influenciar na efetividade, afetando sua concentração plasmática e consequentemente sua distribuição e absorção (USP, 2021; Brunton, 2012).

Com as informações contidas na Figura 3, pode-se observar que todas as amostras foram aprovadas, pois desintegraram dentro do tempo estipulado pela US Pharmacopeia (2021), além disso, comparando as amostras manipuladas e industrializadas e suas distintas formas farmacêuticas, nota-se que as cápsulas manipuladas demandaram menor tempo para desintegrarem que os comprimidos industrializados, que levaram um pouco mais de tempo para total desintegração. Isto se dá, pelo fato que os comprimidos, são drágeas que apresentam um revestimento com um filme em seu entorno, que confere como principal função aumentar sua estabilidade, além de mascarar propriedades organolépticas e fornecer coloração para identificação, diferente das cápsulas que seu invólucro apresentam estrutura gelatinosa que facilmente se desfazem, e por esse motivo, se desintegram com maior rapidez (USP, 2021; Eserian & Lombardo, 2014; Bueno, et.al., 2021).

3.3 Ensaio de Pureza

Os Ensaio de Pureza foram realizados de acordo com a US Pharmacopeia (2021) com o intuito de determinar o grau de pureza das amostras, como mostra a Figura 4 (USP, 2021).

Figura 4 - Absorbância das amostras obtidas por meio da leitura no espectrofotômetro.



Notas: Essa tabela expressa a absorbância média adquirida no ensaio de pureza de cada amostra manipulada, industrializadas e o padrão utilizado que foi a substância conhecida como Hidroquinona, é importante visualizar primeiramente a absorbância adquirida por cada amostra avaliada, tanto as manipuladas quanto as industrializadas, para posteriormente comparar com a absorbância base, que é aquela obtida pelo padrão, para assim poder visualizar as diferenças que apresentaram. Fonte: Autores.

Observando os dados da Figura 3, pode-se observar que as amostras de Vitamina D manipuladas apresentaram absorbância bem abaixo da absorbância do padrão, o que indica que as amostras apresentaram grau de pureza baixo, sugere-se que alguns motivos podem influenciar, como a imprecisão na quantidade dosada, podendo estar inferior ao esperado, interferentes externos durante sua formulação e envase, como a falta de calibração da balança, manuseamento incorreto dos equipamentos e materiais, estes fatos podem influenciar na pureza das amostras. Já as amostras industrializadas, tiveram sua absorbância com valores aproximados da absorbância do padrão, o que demonstra que as mesmas apresentaram maior grau de pureza.

Contudo, levando em consideração que o critério de aceitação estabelecido pela US Pharmacopeia (2021), é que a absorvância da amostra seja menor que a absorvância do padrão, das amostras manipuladas todas foram aprovadas, pois estão dentro deste critério, no entanto, das amostras industrializadas, apenas a amostra 2 foi aprovada, por apresentar a absorvância menor que 1,770 nm, as amostras 1 e 3, tiveram suas absorvâncias maiores que este valor e por este motivo, foram reprovadas (USP, 2021).

3.4 Teste de Doseamento

Nos testes de Doseamento e determinação do teor, realizado de acordo com a US Pharmacopeia (2021), o objetivo foi de determinar se as amostras de Vitamina D, manipuladas e industrializadas, apresentam em sua dose 7.000UI, visando que todas garantem possuir tal quantidade, para isto, obteve-se a absorvância de cada amostra, que através dos cálculos resultou em seu teor, como demonstra a Tabela 2.

Tabela 2 - Teor (%) de Vitamina D das amostras manipuladas e industrializadas.

Manipulados			Industrializados		
Amostra 1			Amostra 1		
1.1.	1.2.	1.3.	1.1.	1.2.	1.3.
76,07%	71,44%	57,06%	101,63%	94,46%	92,98%
Média	0,303		Média	0,456	
Desvio Padrão	0,054		Desvio Padrão	0,025	
Coefficiente de Variação	17,64%		Coefficiente de Variação	5,47%	
Amostra 2			Amostra 2		
2.1.	2.2.	2.3.	2.1.	2.2.	2.3.
61,01%	56,07%	57,37%	64,16%	62,16%	69,40%
Média	0,249		Média	0,288	
Desvio Padrão	0,014		Desvio Padrão	0,019	
Coefficiente de Variação	5,54%		Coefficiente de Variação	6,66%	
Amostra 3			Amostra 3		
3.1.	3.2.	3.3.	3.1.	3.2.	3.3.
165,20%	166,32%	168,11%	54,65%	62,18%	63,60%
Média	0,835		Média	0,260	
Desvio Padrão	0,008		Desvio Padrão	0,026	
Coefficiente de Variação	0,94%		Coefficiente de Variação	9,99%	
Aprovado?	Não	Não	Não	Não	Não

Notas: Essa tabela demonstra nas amostras manipuladas e industrializadas, os valores médios do teor de doseamento, o desvio padrão e o coeficiente de variação, em porcentagem, e se os mesmos foram aprovados ou não neste teste, é interessante atentar-se aos valores em porcentagem, que são referentes a teor de vitamina D presente nas amostras. Fonte: Autores.

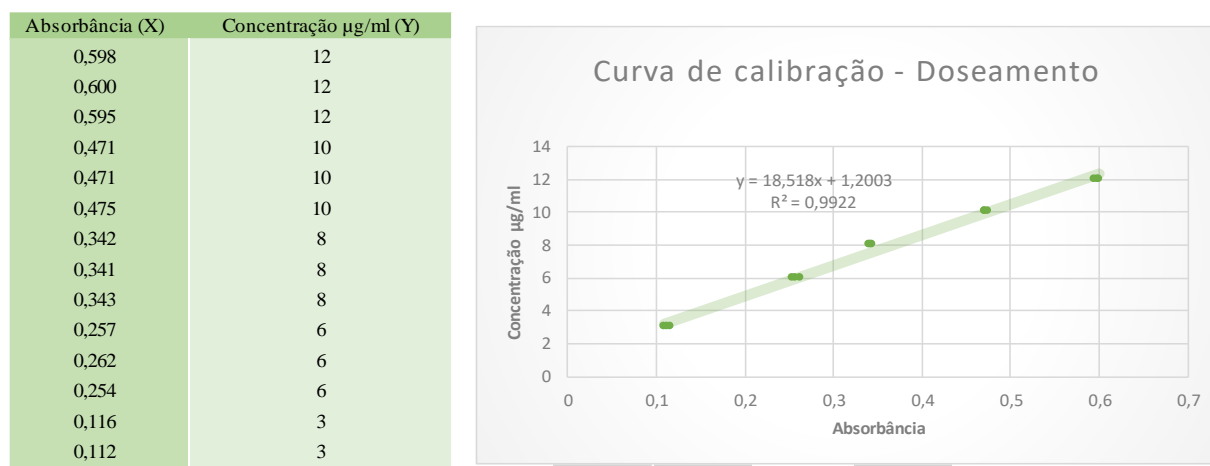
A determinação do teor de uma substância, é o teste de maior importância no controle de qualidade, pois através dele é possível verificar se o medicamento que está sendo testado apresenta a dosagem que diz ter, de acordo com o teor determinado na US Pharmacopeia (2021), que é utilizado para saber se a substância avaliada poderá ser aprovada ou não, no caso da Vitamina D, em sua monografia descrita na US Pharmacopeia (2021), seu teor deve estar entre 100% e 120%, isto quer dizer, que se estiver dentro desses valores em porcentagem, eles apresentam a quantidade de UI declarada.

Como observado na Tabela 4, nenhuma amostra foi aprovada, visto que todas elas apresentaram teor muito abaixo ou muito acima do teor determinação na US Pharmacopeia (2021). Quanto às manipuladas na forma farmacêutica cápsulas, essas alterações em seus teores demonstram que as Vitaminas D avaliadas, não apresentam a quantidade de UI que foi declarada, visto que todas em todas as amostras, era esperado que possuísem 7.000UI, tais resultados sugerem que as farmácias de manipulação avaliadas apresentaram falhas em seu controle de qualidade ou até não realizaram, o que contraria a RDC N° 67, de 8 DE Outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano, que no capítulo 9.2.2. afirma que a análise de teor deve ser realizada trimestralmente, isto é exigido para que não ocorra alterações nas doses formuladas, como pode ser observado na Tabela 4 (Anvisa, 2007).

Quanto as industrializadas na forma farmacêutica comprimidos, apenas a amostra 1.1. apresentou o teor dentro pré-estabelecido, entretanto, como essa análise foi realizada em triplicata, a aprovação só pode ser feita se todas amostra tivessem demonstrado um teor dentro dos limites de aceitação, isto posto, todas foram reprovadas, como foi observado na Tabela 4. Considerando a RDC n.º 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, apresenta no Título II, Gerenciamento Da Qualidade Na Indústria De Medicamentos: Filosofia E Elementos Essenciais todas as especificações que devem ser seguidas quanto ao controle de qualidade em escala industrial, a calibração dos equipamentos utilizados, a periodicidade que devem ser realizadas as análises. (Anvisa, 2010)

Esses teores alterados, ou seja, fora dos limites aceitáveis, podem trazer malefícios a longo prazo ao paciente, visto que muitos fazem o uso dessas vitaminas por grandes períodos de maneira terapêutica, desta forma, quando as doses em UI estão acima do que a pessoa necessita, pode ocasionar hipervitaminose, que é um intoxicação que ocorre pela concentração exacerbada de vitaminas no organismo, acima da quantidade necessária, pois o indivíduo pode estar fazendo o uso da vitamina D confiando em sua dosagem, mas que na realidade está acima da quantidade que acredita estar utilizando, ou pode causar também hipovitaminose, que é a deficiência de vitaminas no organismo, onde o paciente está usufruindo a vitamina D de forma a suprir sua baixa concentração, e na realidade está utilizando uma concentração abaixo do necessário (Chaves, et.al., 2014).

Figura 5 - Curva de calibração do padrão do doseamento.



Notas: O quadro e a curva de calibração expressas na figura, demonstram o quão linear os resultados se apresentaram, e o valor de y que diz respeito ao coeficiente de correlação, o quadro ao lado apresenta as 14 diluições diferentes que foram realizadas, a fim de formular a curva de calibração o mais linear possível, é interessante observar a linha formada pela absorbância, pois através dela pode-se visualizar a linearidade. Fonte: Autores.

Com base na Figura 5, observa-se que a curva de calibração apresentou linearidade, pelo fato que a curva gerou um coeficiente de correlação de 0,9922 que é expresso pelo valor de y, o que permitiu a construção da mesma utilizando os resultados obtido, determinando a concentração de Vitamina D em relação a absorbância.

3.5 Rótulo e Embalagem

Figura 6 - Item 12 do anexo I da RDC 67/2007.

12. ROTULAGEM E EMBALAGEM.
- Devem existir procedimentos operacionais escritos para rotulagem e embalagem de produtos manipulados. Os rótulos devem ser armazenados de forma segura e com acesso restrito.
- 12.1. Toda preparação magistral deve ser rotulada com:
- a) nome do prescritor;
 - b) nome do paciente;
 - c) número de registro da formulação no Livro de Receituário;
 - d) data da manipulação;
 - e) prazo de validade;
 - f) componentes da formulação com respectivas quantidades;
 - g) número de unidades;
 - h) peso ou volume contidos;
 - i) posologia;
 - j) identificação da farmácia;
 - k) C.N.P.J.;
 - l) endereço completo;
 - m) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.

Notas: Na Figura observa-se o item 12, presente no anexo I da RDC 67/2007 que destaca as principais informações que devem constar no rótulo e na embalagem do produto farmacêutico. Fonte: Ministério da Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html

Quanto a análise do rótulo e embalagem das amostras, para preparações magistrais utiliza-se como base a RDC 67/2007, são levados em consideração os fatores especificados na Figura 6, baseado nesta, as 3 Vitaminas D manipuladas não apresentavam em seu rótulo, o número de registro da formulação no livro de receituário e o peso ou volumes obtidos, além disso todas vieram lacradas adequadamente, com as cápsulas dentro das condições ideais, sem resquícios de pós, e sachê de sílica (Anvisa, 2007)

Quanto às Vitaminas D industrializadas, utiliza-se como base a RDC 71/2009, que fornece regras para a rotulagem de medicamentos comercializados, no Capítulo II Das Disposições Gerais Para Os Rótulos De Medicamentos, na Seção I, que se trata das embalagens secundárias, apresenta todos os itens que são necessários possuir na embalagem e no rótulo de um medicamento, as 3 Vitaminas D industrializadas avaliadas, estavam dentro das especificações exigidas, além disso, todas acompanharam a bula, estavam devidamente lacradas e a embalagem primária também estava íntegra.

4. Considerações Finais

Analisando os dados obtidos por meio dos testes que foram realizados, de acordo com a United States Pharmacopeia (2021), pode-se concluir que as 3 amostras manipuladas tiveram resultados positivos nos testes do peso médio, que demonstraram quantidades homogêneas, e de desintegração, pois desintegraram dentro do tempo preconizado pelo USP (2021), com isto sugere-se que as cápsulas são formas farmacêuticas que devem ser de primeira escolha para medicamentos que necessitam de uma desintegração e absorção mais rápida, que não é o caso da Vitamina D, que não sofre influência deste fato. Entretanto, nos Ensaios de pureza, foram reprovadas por demonstrarem baixo grau de pureza, ou seja, significa que a amostra das 3 Vitaminas D avaliadas apresentaram muitas impurezas. Quanto ao doseamento, as 3 amostras foram reprovadas e apontaram que não

apresentam a quantidade declarada de 7.000UI em sua formulação, o que era esperado, pois indica que podem ter sido feitos cálculos errados, pesagem inadequada, falta de calibração de equipamentos e controle de qualidade inadequados, fatos comuns em farmácias de manipulação. Contudo, conclui-se e sugere-se que as farmácias magistrais, mesmo que possuam pouca demanda, devem melhorar o controle de qualidade que são realizados periodicamente, pois os pacientes precisam receber medicamentos que tenham como garantia sua segurança, dose e eficácia, é dever do farmacêutico verificar e assegurar esses fatores antes do medicamento ser encaminhado ao indivíduo usuário.

Quanto às amostras industrializadas, também houveram resultados positivos nos testes de peso médio e de desintegração, onde foram aprovadas, todavia, nos ensaios de pureza duas amostras ficaram abaixo e uma ficou acima do padrão (Hidroquinona 0,2g), isso demonstra que foram encontradas impurezas, mesmo que em menor quantidade, porém chegaram bem perto do grau ideal de pureza, o que pode ter sido resultado do excesso de excipiente ou por conta do revestimento com filme, por serem na forma farmacêutica comprimidos. Em relação ao doseamento, as 3 amostras industrializadas apresentaram teores abaixo do esperado, demonstrando que não apresentam a quantidade em UI declarada de 7.000 UI, o que não era esperado, visto que as indústrias farmacêuticas apresentam controle de qualidade rígidos e periódicos, contudo, este resultado negativo, sugere que o aumento da demanda da produção durante estes últimos dois anos, propiciaram estes resultados, o que é preocupante, desta forma, sugere-se que o controle de qualidade seja realizado adequadamente nas indústrias e que sejam realizadas também a calibração dos equipamentos e vidrarias utilizadas para a fabricação dos mesmo, pois as formulações industrializadas possuem grande procura pelos pacientes, e por tais motivos, devem garantir aos mesmos a dosagem que esperam, para efetuar os resultados fisiológicos aguardados terapeuticamente.

De posse desses resultados, pode-se analisar que ainda há muito que se fazer na área de controle de qualidade de grandes indústrias farmacêuticas para garantir que o medicamento chegue para o paciente com todos os requisitos de qualidades assegurados. Garantir que o medicamento seja produzido sob rigoroso controle e de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos repercute diretamente na saúde pública de uma população, ao passo que concentrações superiores ou inferiores de um determinado fármaco podem vir a alterar e prejudicar uma terapia, agravando até o estado do paciente, esses fatos são possíveis temas para estudos futuros.

Referências

- Barral, D., Barros, A. C., & Araújo, R. P. C. (2007). Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7 (3), 309-315. 10.4034/1519.0501.2007.0073.0019
- Brasil. (2010). Resolução RDC Nº 17, De 16 De Abril De 2010, Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html.
- Brasil. (2007). Resolução RDC nº 067 de 08 de outubro de 2007. Aprova o regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias. *Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html
- Brasil. (2009). Resolução RDC nº 071 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece Regras para a Rotulagem de Medicamentos. *Ministério Da Saúde Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA)*. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html
- Brasil. (2017). Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 166, De 24 De Julho De 2017, Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. *Ministério Da Saúde Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA)*. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0166_24_07_2017
- Brunton, L. L. (2012). *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. (12a ed.), McGraw-Hill.
- Bueno, A., Cosmo, W., Vozniak, L. A., & Lyra, A. M. (2021). Controle De Qualidade De Cápsulas De Vitamina D 7000ui De Farmácias De Ponta Grossa. *Revista Journal of Health* 1(1), 62-75.
- Colman, J., Zamfir, G., Sheehan, F., Berrill, M., Saikia, S. & Saltissi, F. (2021) Chest radiograph characteristics in COVID-19 infection and their association with survival. *European Journal of Radiology Open*, 8. 10.1016/j.ejro.2021.100360
- Eserian, J. K., & Lombardo, M. (2014). Comprimidos Revestidos Por Película: Tipos De Defeitos E Suas Causas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 11 (3), 32-47. doi:10.5216/ref.v11i3.25567

- Ferreira, L. L. G. & Andricopulo, A. D. (2020). Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Estudos Avancados*, 34(100), 7-27. 10.1590/s0103-4014.2020.34100.002
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L. & Bhattoa, A. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12 (6), 1626. 10.3390/nu12040988
- Chaves, L. L. K., Maia, F. A. & Almeida, M. T. C. (2014). Efeitos da deficiência e do excesso de vitaminas no organismo. Fórum, Ensino Pesquisa Extensão Gestão. Disponível em: http://www.fepeg2014.unimontes.br/sites/default/files/resumos/arquivo_pdf_anais/resumo_expandido_extensao_pronto_0.pdf.
- Mc Leod, N. C. (2021). Vitamina D y su rol en la pandemia COVID-19. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 8 (2). 9-10. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.02.09>
- Miranda, V. (2020). Coronavírus: Qual A Relação Entre Vitamina D E Infecções Respiratórias? <https://Pebmed.Com.Br/Coronavirus-Qual-A-Relacao-Entre-Vitamina-D-E-Infecoes-Respiratorias/>
- Rebelo-Marques, A., Moreira, R. T., Nunes, C., Gomes, J., Aires, C., Rita, P., Pereira, R., & Pinto, F. P. (2017). A vitamina D nos Cuidados de Saúde Primários, a importância do seu doseamento e a sua suplementação. *Patient Care*, 22, 30-41. https://www.researchgate.net/publication/311775438_A_vitamina_D_nos_Cuidados_de_Saude_Primarios_a_importancia_do_seu_doseamento_e_a_sua_suplementacao
- Instituto Butantan (2020), SARS-CoV-2: como interage com a célula. <https://coronavirus.butantan.gov.br/index>.
- SBEM, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (2017). Vitamina D: Novos Valores De Referência. Publicado em 06 de outubro. <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>.
- Silverthorn, D. U. (2017). *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. (7a ed.), Artmed.
- Tazinazzo, R., Moreno, V. G. & Lopes-Ortiz, M. A. (2021) O Aumento Do Uso De Vitamina D Durante A Pandemia – Dados Coletados De Uma Rede De Drogarias Na Cidade De Maringá – PR. *Brazilian Journal of Development*, 7 (6). <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-181>
- United States, United States Pharmacopeia–Brazil (USP-NF) (2021). Ergocalciferol. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.
- Willkomm, A., Sardinha, L., Almo, A. & Pedro, V., & Albuquerque, J. (2020). Uso e descarte de medicamentos na pandemia do COVID-19. DescartUFF. Publicado em 19 de maio. <https://www.uff.br/?q=uso-e-descarte-de-medicamentos-na-pandemia-do-covid-19>
- Zarbielli, M. G, Macedo, S. & Mendez, A. L. (2013). Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em Farmácias do Município de Erechim (RS). *Infarma - Ciências Farmacêuticas - CFF*, 19 (1/2), 17-23. <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=219>
- Zatti, P. H., Ferlito, J. V., & Branco, C. S. (2022). Estudo do papel do estresse oxidativo e dos antioxidantes na infecção por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. *Research, Societ and Development*, 11 (8), e52711831346. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31346>