

MILAGROS MARIA SOTO ZÚÑIGA SOBRAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ANTIMALÁRICOS NO ESTADO DO AMAPÁ - BRASIL: A  
QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DO DIFOSFATO DE CLOROQUINA**

MACAPÁ

2013

MILAGROS MARIA SOTO ZÚÑIGA SOBRAL

**ANTIMALÁRICOS NO ESTADO DO AMAPÁ - BRASIL: A  
QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DO DIFOSFATO DE CLOROQUINA**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Ciências da Saúde, da  
Universidade Federal do Amapá como  
requisito para obtenção do título de  
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientação: Prof. Dr. Fernando A. de Medeiros

MACAPÁ

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central da Universidade Federal do Amapá

616.9362

S677a

Sobral, Milagros Maria Soto Zúñiga.

Antimaláricos no Estado do Amapá – Brasil: a qualidade físico-química do difosfato de cloroquina / Milagros Maria Soto Zúñiga Sobral; orientador Fernando Antônio de Medeiros -- Macapá, 2013.

81 f.

Dissertação (Mestrado) – Fundação Universidade Federal do Amapá,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1. Malária. 2. Antimaláricos – Controle de qualidade – Amapá (AP). 3. Difosfato de cloroquina – Análise. I. Medeiros, Fernando Antônio de, orient. II. Fundação Universidade Federal do Amapá. III. Título.

MILAGROS MARIA SOTO ZÚÑIGA SOBRAL

**ANTIMALÁRICOS NO ESTADO DO AMAPÁ - BRASIL: A  
QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DO DIFOSFATO DE CLOROQUINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Amapá como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Data da defesa: 09 de setembro de 2013.

Resultado: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Alessandra Azevedo do Nascimento, Prof.<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_  
Universidade Federal do Amapá.

Raullian Borja Lima e Silva, Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Universidade Federal do Amapá.

Sheyla Susan Moreira da Silva Almeida, Prof.<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_  
Universidade Federal do Amapá.

Dedico este trabalho ao Criador da humanidade,  
nossa fonte de vida e sabedoria.

A meus pais Benjamin e Andrea (in-memorian);

A meus irmãos, companheiros da infância  
juventude: Rosa, Alberto, Guillermo, Miguel,  
Alfredo e Enrique;

E a meus filhos, Israelton e Carmille dádiva  
divina.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Deus único, invisível mas real, que a cada dia me surpreende com seu infinito amor e poder.

A meus pais Benjamin Felix Soto Tirado e Andrea Zúñiga de Soto que com grande amor e simplicidade me prepararam para a vida através de seus exemplos.

A meus amados filhos Israelton e Carmille, meus grandes incentivadores.

Aos técnicos do Programa Nacional de Controle da Malária e da Vigilância Sanitária estadual, que acompanharam as visitas de campo e foram importantes facilitadores da execução deste trabalho.

Aos técnicos do Serviço de Controle de Qualidade de Medicamentos Valdirene Fatima Barbosa dos Santos, Adriano Moraes Rodrigues, Telma Patrícia de Oliveira Farias, Francisco José Santana Fernandes, em especial às amigas Margarete Gomes e Ivanete Amanajás, e àqueles que direta e indiretamente me ajudaram nos momentos em que mais necessitava.

Ao prof. Dr. Walter Cárdenas Sotilo/UNIFAP pela sua invalorável colaboração

A Solange Brandão INCQS e Simone da FUNED, pelo auxílio, sugestões e amizade.

A Olga Raquel minha sobrinha do coração por sua incansável ajuda;

Aos meus colegas do mestrado, especialmente Mauricio pelo companheirismo, discussões profícuas, sugestões e incentivo,

Ao meu orientador doutor Fernando Antônio de Medeiros por ter acreditado em mim, pelo seu constante apoio, confiança, amizade, dedicação e empreendedorismo dispensados a mim e a este trabalho.

Alguém que nunca cometeu erros nunca tratou de fazer algo novo.  
(ALBERT EINSTEIN)

## RESUMO

Uma das preocupações das autoridades sanitárias do nosso país é o controle de qualidade dos medicamentos oferecidos à população em especial daqueles destinados às doenças negligenciadas como é o caso da malária, (Portaria 2797/2012 MS.) as condições de estocagem, distribuição e transporte desempenham papel fundamental para a manutenção dos padrões de qualidade destes medicamentos; a resistência aos antimaláricos é um dos problemas relacionados ao tratamento da malária, resistência esta que pode estar vinculada à má qualidade destes medicamentos. Foram avaliados dois lotes de amostras de comprimidos de difosfato de cloroquina procedentes de postos de notificação da malária (PNCM) de três municípios do estado do Amapá e comparados seus resultados com os comprimidos armazenados na Central de Abastecimento Farmacêutico na capital, as amostras ficaram em cada local por um período de três meses nas mesmas condições dos outros antimaláricos existentes no PNCM. Cumprido este período as amostras foram coletadas e transportadas até o Serviço de Controle Medicamentos do Lacen-AP, as análises físico-químicas realizadas foram segundo os métodos da monografia da Farmacopéia Brasileira 5ª edição. A relevância destas análises se deve a que a malária continua sendo uma das mais severas doenças parasitárias no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a malária ocorre em 99 países. Cerca de 3,3 bilhões de pessoas estavam em risco de malária em 2010. Aproximadamente 86% das mortes por malária ocorrem em crianças menores de 5 anos de idade e a maioria dos estão na África sub-saariana. A incidência estimada da malária diminuiu 17% globalmente entre 2000-2010 e a taxa de mortalidade para malária diminuiu em 26% após o aumento de prevenção e tratamento. No Brasil, no ano de 2011, o 99,7% da transmissão da malária concentrou-se na Região Amazônica. O quadro epidemiológico da malária no Brasil é preocupante nos dias atuais. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país. Desses, 99,7% foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, compreendendo 807 municípios. Observamos que, o armazenamento dos medicamentos nos postos de saúde dos municípios avaliados, apresentaram deficiências no armazenamento na sua maioria, isto pode influir na sua qualidade ocasionando ineficácia terapêutica; todas as amostras analisadas apresentaram resultados satisfatórios para as análises físico-químicas, especialmente na dissolução, uniformidade de dose unitária, e doseamento do princípio ativo.

**Palavras-chave:** Antimaláricos; controle de qualidade; estabilidade; difosfato de cloroquina.



## ABSTRACT

One of the concerns of health authorities of our country is the quality control of medicines offered to population in particular those aimed at neglected diseases such as malaria, (Gatehouse 2797/2012 MS.) conditions of storage, distribution and transportation play a fundamental role in the maintenance of quality standards of these medicines. We evaluated two batches of samples of tablets of chloroquine diphosphate from posts of notification of malaria (PNCM) tree municipal of the State of Amapá and compared their results with your pills stored in Pharmaceutical Supply Center in the capital, the samples were at each site for a period of three months under the same conditions of other existing antimalarial in PNCM. Fulfilled this period samples were collected and transported to the Drugs Control service Lacen-AP, physicochemical analyses were performed using the methods of the Brazilian Pharmacopoeia monograph 5th Edition. The relevance of these analyses is that malaria remains one of the most severe parasitic diseases in the world. According to the World According to the World Health Organization (who), malaria occurs in 99 countries. About 3.3 billion people were at risk of malaria in 2010. Approximately 86% of malaria deaths occur in children under 5 years of of age and most are in sub-Saharan Africa. It is estimated that 40% of the total number of cases of malaria occur in the Democratic Republic of the Congo, India and Nigeria. The estimated incidence of malaria decreased 17% globally between 2000-2010 and the mortality rate for malaria decreased by 26% after increasing prevention and treatment. In Brazil, in the year 2011, the 99.7% of the transmission of malaria concentrated in the Amazon region. The epidemiological frame of malaria in Brazil is of concern in the present day. Although declining, the absolute number of cases in the year of 2008 was still more than 300,000 patients around the country. Of these, 99.7% were transmitted in the Legal Amazon States, composed of the States of Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima and Tocantins, comprising 807 municipalities. The stores for medicines in places that were chosen for evaluation require improvements, showed deficiencies in the storage of antimalarials, which may influence the quality of these only a PNM introduced appropriate conditions of storage. All samples of chloroquine presented satisfactory results. One of the problems related to the treatment of malaria's resistance to antimalarials which leads us to continue with the farmacovigilância of these medications.

Keywords: Antimalarials; quality control; stability; chloroquine diphosphate.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Cinturão da Malária no Mundo.....	18
FIGURA 2 - Mapa do Continente Americano.....	20
FIGURA 3 - Transmissão da malária no Brasil.....	22
FIGURA 4 - Mapa do estado do Amapá.....	25
FIGURA 5 - Mosquito fêmea de <i>Anopheles gambiae</i> .....	28
FIGURA 6 - Ciclo esquizogônico do <i>Plasmodium</i> .....	31
FIGURA 7 - Metabolismo da Cloroquina .....	40
FIGURA 8A - Posto de notificação da malária (PNM) Município de Pracuuba.....	74
FIGURA 8B - Vista frontal do PNM Município de Pracuuba.....	74
FIGURA 8C - Vista lateral do PNM Município de Pracuuba.....	75
FIGURA 8D- Vista posterior do PNM Município de Pracuuba.....	75
FIGURA 8E - Vista interna do PNM Município de Pracuuba.....	76
FIGURA 9A - Vista interna da Unidade Básica de Saúde (USB) do Amapá.....	76
FIGURA 9B - Vista interna da USB do Amapá.....	77
FIGURA 9C - Armário para armazenamento de medicamentos USB Amapá.....	77
FIGURA 9D - Vista interna USB do Amapá.....	78
FIGURA 10A - Almoxarifado da USB do Município de Itaubal.....	78
FIGURA 10B - Almoxarifado da USB do Município de Itaubal.....	79
FIGURA 10C – Farmácia da USB do Município de Itaubal.....	79
FIGURA 10D – Farmácia da USB do Município de Itaubal.....	80

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Número de Exames de Diagnóstico de Malária dos Laboratórios Centrais e Variação de Exames em relação a 2010, Por unidade federada (UF) na Região Amazônica. Brasil, 2011.....	33
TABELA 2. Tratamento das infecções por <i>Plasmodium falciparum</i> com a combinação fixa de Artemeter + Lumefantrina em 3 Dias.....	35
TABELA 3. Esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para tratamento das infecções pelo <i>p. vivax</i> ou <i>p. ovale</i> com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto).....	35
TABELA 4. Esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para tratamento das infecções pelo <i>p. malariae</i> para todas as idades e das infecções por <i>p. vivax</i> ou <i>p. ovale</i> em gestantes e crianças com menos de 6 meses, com cloroquina em 3 dias.....	36
TABELA 5. Amostras e Substâncias Químicas de Referência.....	45
TABELA 6. Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.....	48
TABELA 7. Teste de dissolução para comprimidos de difosfato de cloroquina.....	49
TABELA 8. Critérios de Aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata.....	50
TABELA 9. Termos de Aceitação para o Calculo de Valor de Aceitação do Teste de Uniformidade de Variação.....	52
TABELA 10. Avaliação das condições ambientais nos Municípios.....	53

TABELA 11. Determinação de Peso nos comprimidos de difosfato de cloroquina .....	55
TABELA 12. Resultado obtido nos testes de dissolução nos comprimidos de difosfato de cloroquina.....	56
TABELA 13. Resultado obtido nos testes de doseamento nos comprimidos de difosfato de cloroquina.....	57
TABELA 14. Resultado obtido no teste da Uniformidade de dose Unitária .....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
CAF	Central de Abastecimento Farmacêutico
comp.	Comprimido
F.B	Farmacopéia Brasileira grama
IPA	Índice Parasitário Anual
Lacen	Laboratório Central de Saúde pública
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
MS	Ministério da Saúde
RIM	Região do infravermelho médio
RI	Região do infravermelho
P. falciparum	<i>Plasmodium falciparum</i>
P. malariae	<i>Plasmodium malariae</i>
P. ovale	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PNCM	Programa Nacional de Controle da Malária
SQR	Substância Química de Referência
UBS	Unidade Básica de Saúde
UV/VIS	Ultravioleta/Visível
WHO	World health Organization; Organização Mundial da Saúde

## LISTA DE SIMBOLOS

constante de ionização	pKa
grama	g
quilograma	kg
micrograma	µg
mililitro	mL
nanograma	ng
nanômetro	nm
peso sobre peso	p/v
volume sobre volume	v/v

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1. A MALÁRIA NO MUNDO</b> .....	19
1.1 SITUAÇÃO DA MALÁRIA NAS AMÉRICAS.....	19
1.2 A MALÁRIA NO BRASIL .....	21
1.3 A MALÁRIA NA REGIÃO AMAZÔNICA.....	23
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	26
2.1 OBJETIVO GERAL.....	26
2.3 OBJETIVO ESPECIFICO.....	26
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	27
3.1 MALÁRIA .....	27
3.1.1 Agente Etiológico.....	27
3.1.2 Vetores da Malária .....	28
3.1.3 Ciclo Biológico do Plasmodium.....	29
3.1.4 Diagnóstico e Tratamento.....	31
3.1.5 Resistência do Plasmodium aos antimaláricos.....	36
3.2 ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA CLOROQUINA.....	37
3.2.1 Aspectos Físico-Químicos da Cloroquina.....	37
3.2.1.1 Cloroquina base e difosfato .....	38
3.2.2 Mecanismo de Ação da Cloroquina .....	38
3.2.3 Propriedades Farmacocinéticas da Cloroquina.....	39
3.2.4 Efeitos Adversos da Cloroquina.....	41
3.3 CONCEITOS IMPORTANTES NO CONTROLE DE QUALIDADE .....	41
3.3.1 Estabilidade de Produtos Farmacêuticos .....	41
3.3.1.1 Estabilidade terapêutica .....	42
3.3.1.2 Estabilidade química .....	42
3.3.2 Normas da qualidade .....	43

3.3.3	Controle de Qualidade.....	43
3.3.4	Farmacovigilância .....	44
<b>4.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
4.1	MATERIAIS .....	45
4.1.1	Amostras e Substâncias Químicas de Referência .....	45
4.1.1.1	Formulação da amostra .....	45
4.1.2	Vidrarias e Reagentes .....	45
4.1.3	Equipamentos .....	46
4.2	MÉTODOS .....	46
4.2.1	Desenho da Pesquisa .....	46
4.2.2	Local e Coleta do Material .....	47
4.3	AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS.....	48
4.4	CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE DIFOSFATO DE CLOROQUINA .....	48
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>60</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>64</b>
	ANEXO A - MONOGRAFIA O DIFOSFATO DE CLOROQUINA.....	64
	ANEXO B - UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA.....	67
	ANEXO C - RESOLUÇÃO RDC N.º 21 DE 28 DE MARÇO DE 2012.....	72
	ANEXO D - REGISTROS FOTOGRÁFICOS.....	74
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>82</b>
	APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO.....	82



## 1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa, não contagiosa, febril aguda cujos agentes etiológicos são protozoários do gênero *Plasmodium*. O parasita é transmitido ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anófeles*, que se prolifera em áreas alagadiças e úmidas. O quadro clínico típico é caracterizado por febre alta acompanhada de calafrios, sudorese e cefaleia que ocorrem em padrões cíclicos, dependendo da espécie do parasito infectante. As formas brandas da doença são causadas pelo *Plasmodium malariae* e *Plasmodium vivax*. O *Plasmodium falciparum* é a espécie mais perigosa, causando a forma mais grave desta doença (BRASIL, 2008; FINKEL, 2010).

Ocasionalmente, a transmissão também pode ocorrer por transfusão sanguínea, por compartilhamento de agulhas e seringas infectadas com o parasito, acidentes laboratoriais e outras formas menos frequentes como a transmissão congênita (GOMES, 2006).

A transmissão da malária depende de fatores biológicos (ciclo de vida do parasita e vetor), ambientais (temperatura, altitude e humidade) e antropológicos. A intensidade e padrão da transmissão da malária, e logo a epidemiologia da Infecção estão ligados à abundancia, sazonalidade e hábitos alimentares dos mosquitos do gênero *Anopheles* (PDAMED, 2013; TEOFILO, 2008).

A temperatura condiciona o desenvolvimento tanto do vector como do parasita. A temperatura ótima para a esporogônia é de 25°C - 30°C e altas temperaturas também aumentam a frequência de refeições no mosquito. O aumento de altitude com a correspondente descida da temperatura limita a transmissão. Por outro lado, as chuvas criam superfícies de água necessárias para o desenvolvimento das larvas e de taxas de humidade a 60% aumentando a longevidade dos mosquitos adultos (CAMARGO, 2013).

Segundo definição da OMS, a malária está listada entre as doenças tropicais. e, de fato, hoje é assim considerada. Al examinarmos a distribuição mundial da malária contemporânea verifica-se que ela prevalece e apresenta maior incidência em países situados entre os trópicos, isto é, entre as latitudes 27°23' Norte e Sul (FIGURA. 1).

Fazem exceção os países do Oriente Médio, particularmente o Afeganistão, o norte da Índia e algumas regiões do sul da China onde a malária é residual; mas, sem dúvida, a malária hoje se concentra nos trópicos (CAMARGO, 2013; BRASIL, 2013).

A razão, em verdade, é o subdesenvolvimento e a conseqüente miséria das populações tropicais. Comum de fato aos trópicos é a "*overall poverty*". Dos 50 países com menor Produto Interno Bruto (PIB) do mundo, todos são tropicais, como o são os países com renda *per capita* inferior a US\$ 2,5 mil por ano. Com uma ou outra exceção, como o Afeganistão, são tropicais também os países em que pelo menos 50% da população estão abaixo da linha da miséria, e os países em que 60% a 80% dos habitantes vivem com menos de US\$ 1 por dia. Não estranha que nos países tropicais a desigualdade na distribuição de renda seja das maiores do mundo.

O que, porém, está se tornando cada vez mais evidente é que o "fatalismo tropical" pode ser revertido significativamente pelo desenvolvimento econômico e sanitário em geral, ou pelo aporte pontual de recursos específicos (PDAMED, 2013).

A partir do conhecimento do ciclo de vida do parasito e, visando à interrupção de sua transmissão, diferentes estratégias de ataque à doença têm sido propostas. Entre elas destaca-se o Programa de Erradicação da Malária, proposto em 1955 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), centrado principalmente em ações verticais, incluindo a borrifação de paredes com inseticida de ação residual como o diclorodifeniltricloroetano (DDT) e o tratamento em massa com um antimalárico de baixa toxicidade, a cloroquina.

Porém, Houve um agravamento da situação epidemiológica da malária nas três últimas décadas. O reconhecimento deste panorama fez com que a estratégia de enfrentamento do problema fosse modificada ao longo dos anos. Atualmente a OMS possui um plano de ação que enfatiza a integração das atividades de controle às atividades dos serviços gerais de saúde, reconhecendo as especificidades locais de cada situação a ser enfrentada (NOGUEIRA, 2007; PDAMED, 2013).

Um histórico da malária mostra que têm sido usadas substâncias com propriedades antimaláricas desde tempos imemoriais. Ainda antes da Era Cristã, os chineses já tratavam a malária com *Cháng shan*, uma preparação que consistia na raiz pulverizada da planta *Dichroa febrifuga*, cujo princípio ativo é o alcaloide febrifugina. Antes da chegada dos europeus ao continente americano, os índios

peruanos usavam a casca da quina para o tratamento da malária. Em 1677, a casca de quina foi incluída na Farmacopeia de Londres sob a designação *Cortex peruano*, sendo este o primeiro registo oficial, na Europa (PDAMED, 2013).

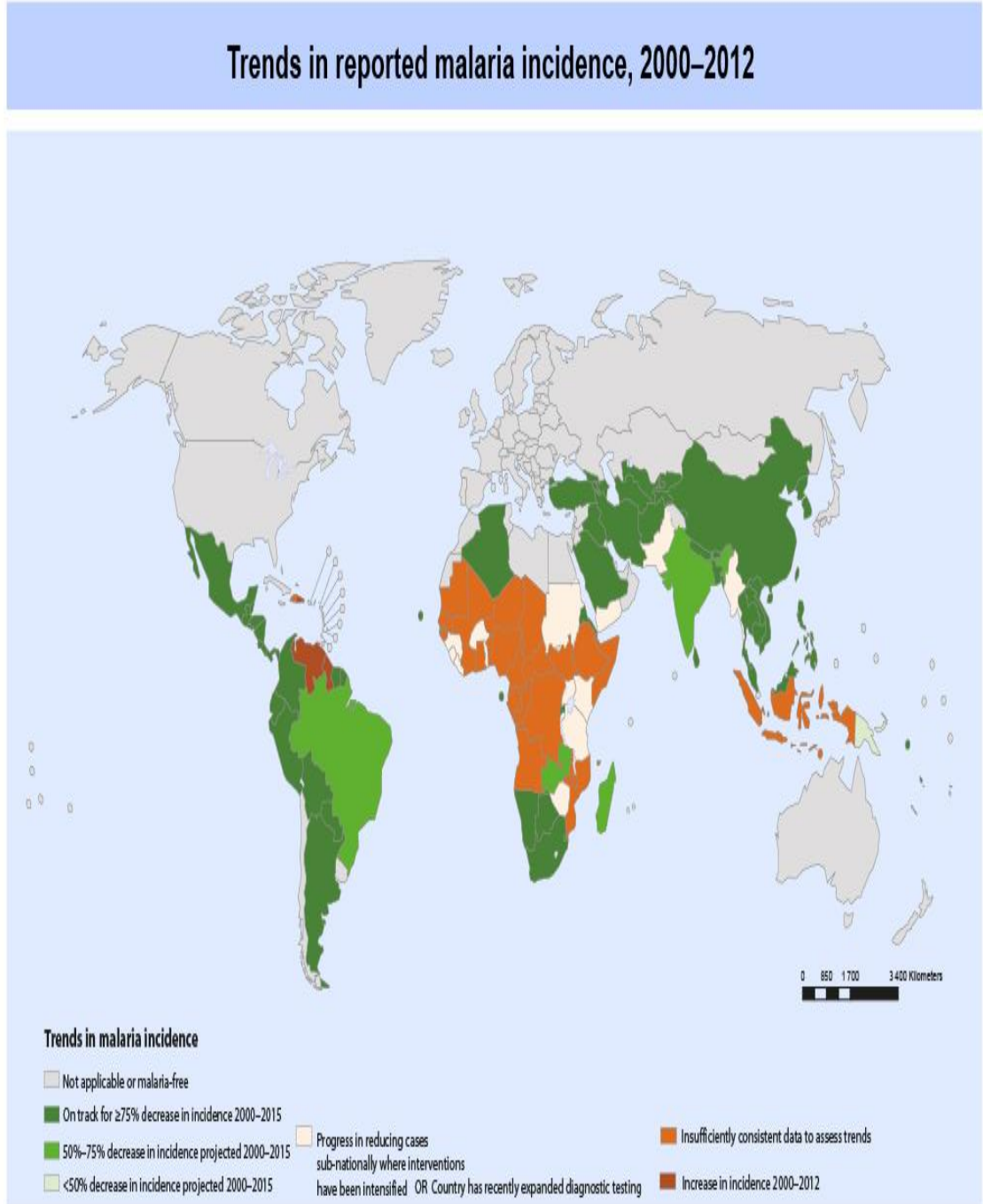
Foi a partir da II Grande Guerra Mundial que surgiram os maiores avanços na pesquisa e desenvolvimento de novas substâncias ativas por parte das principais potências económicas e militares da época (Alemanha, França e Estados Unidos da América). No âmbito de um programa para reposição dos “stocks” de quinina, que decorreu cinco anos antes do início da II Grande Guerra, foi concebida a cloroquina (CQ), o primeiro exemplo de 4-aminoquinolinas antimaláricas (PDAMED, 2013).

Ao contrário da AIDS ou a tuberculose, as quais também são grandes ameaças à saúde pública ao longo dos trópicos, a malária não complicada de qualquer espécie pode ser barata e rapidamente tratada com êxito, geralmente em pacientes ambulatoriais. No entanto, em comum com a AIDS e tuberculose, o controle da malária está ameaçado pela insuficiência de recursos e por resistência à droga (NOGUEIRA, 2007).

Segundo Pribluda (2012) “A qualidade dos medicamentos é um problema global e uma preocupação particular nos países em desenvolvimento, onde os recursos humanos e financeiros limitados podem afetar a implementação da garantia de qualidade adequada e sistemas de controle de qualidade (QA/QC). O impacto que isto pode ter sobre medicamentos usados para o tratamento da malária, uma das principais doenças endêmicas no mundo, pode ser grave. ”

Os medicamentos de má qualidade possuem um efeito prejudicial na saúde do paciente impossibilitando sua recuperação e o desempenho de suas funções, gerando problemas também para a família. Esta situação pode minar o sistema de saúde do país, com exaustão financeira e deficiência de recursos humanos (PRIBLUDA, 2012).

FIGURA 1. Cinturão da Malária no Mundo



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
World Malaria Report 2013  
Map Production: Global Malaria Programme  
World Health Organization



FONTE. OMS (2013).

### **1.1.1 A malária no mundo**

A despeito da sua longevidade, a malária continua sendo uma das mais severas doenças parasitárias no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ela ocorre em 99 países. Cerca de 3,3 bilhões de pessoas estavam em risco de contrair esta doença em 2010. Aproximadamente 86% das mortes por malária ocorrem em crianças menores de 5 anos de idade na sua maioria na África sub-saariana. Estima-se que 40% do número total dos casos de paludismo ocorram na República Democrática do Congo, na Índia e na Nigéria (FIGURA 1).

A incidência estimada diminuiu 17% globalmente entre 2000-2010 e a taxa de mortalidade para malária diminuiu em 26% após o aumento de prevenção e tratamento (BRASIL, 2008).

Considerada um dos maiores flagelos da humanidade, devido, sobretudo, às alarmantes taxas de morbimortalidade, constitui também um sério obstáculo para o desenvolvimento econômico das nações onde ocorre. A malária está fortemente associada à pobreza. As taxas de mortalidade estimadas para ela são mais elevadas nos países com um produto nacional bruto *per capita* mais baixo. Os países com maiores percentagens de pessoas vivendo abaixo do limiar da pobreza (menos de 1,25 dólares por pessoa e por dia) tem as taxas de mortalidade mais elevadas. No interior dos países, as populações mais pobres e as populações rurais apresentam as taxas mais elevadas de prevalência de infecção parasitaria nas crianças (BRASIL, 2008).

### **1.1.2 Situação da malária nas Américas**

Segundo a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), na região das Américas, ocorre transmissão da malária em 21 dos seus países Membros. Nas nações, desta região três em cada dez pessoas correm o risco de ser contagiadas. Os casos de malária caíram mais de 40% na América entre 2000 e 2010, variando de 1,18 milhão para 669 mil neste período (BRASIL, 2008).



Nestas áreas, doenças febris geralmente são assumidas como malária,

O custo dos medicamentos antimaláricos não é considerável para a maioria dos mineradores de ouro que se automedicam, os donos de comércios locais geralmente possuem uma vasta gama de antimaláricos de uma variedade de fontes (EVANS, 2012).

Já na Amazônia peruana, a imposição do toque de recolher às 18 horas reduziu em 85% o número de casos nessa região, A regra foi instituída em 2008, quando teve início um projeto de combate à malária na região. Foram utilizadas telas de proteção doadas pelo Projeto de Controle da Malária nas Áreas de Fronteira da Região Andina (Pamafro), que em cinco anos reduziu em 85% os casos de malária e em mais de 70% a mortalidade pela doença em 51 distritos peruanos, onde moram um milhão de pessoas.

Esta iniciativa teve financiamento do Fundo Global de Combate à AIDS, Tuberculose e Malária. Uma estratégia importante utilizada é a notificação imediata ao posto de saúde cada vez que alguém fica doente e a pesquisa rápida nos demais moradores para identificar possíveis contaminados e garantir tratamento imediato. Segundo o imunologista da Universidade Federal de São Paulo, Rodrigues, esta é uma importante estratégia já que “Um único doente sem tratamento pode, em uma semana, resultar em 50 novos casos”, (ESTADÃO, 2013).

De acordo com O ESTAD b (2013), em Bolívia do ano 2000 até 2013 a malária teve uma redução de 60%, de 30.135 casos confirmados para 7.415. Se iniciaram estudos de resistência aos inseticidas, assim como distribuição de mosquiteiros y outras medidas de prevenção que incluem a participação de la população.

### 1.1.3 A malária no Brasil

No Brasil, no ano de 2011, o 99,7% da transmissão da malária concentrou-se na Região Amazônica. O quadro epidemiológico da malária no Brasil é preocupante nos dias atuais. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país. Desses, 99,7% foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, compreendendo 807 municípios (BRASIL, 2013).

A Amazônia Brasileira passou a ser chamada de Amazônia Legal através da Lei nº. 1.806 de 06.01.1953, fruto de um conceito político e não de um imperativo geográfico. Foi a necessidade do governo de planejar e promover o desenvolvimento da região (SUDAM,2014).

Sendo o *Plasmodium vivax* a espécie causadora de quase 90% dos casos. No entanto, a transmissão do *Plasmodium falciparum*, é sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença, tem apresentado redução importante nos últimos anos. Além disso, a frequência de internações por malária no Brasil também vem mostrando declínio, ficando em 1,3% no ano de 2008, enquanto em 2003 era de 2,6% (BRASIL, 2009).

FIGURA 3 -Transmissão da malária no Brasil. 2011

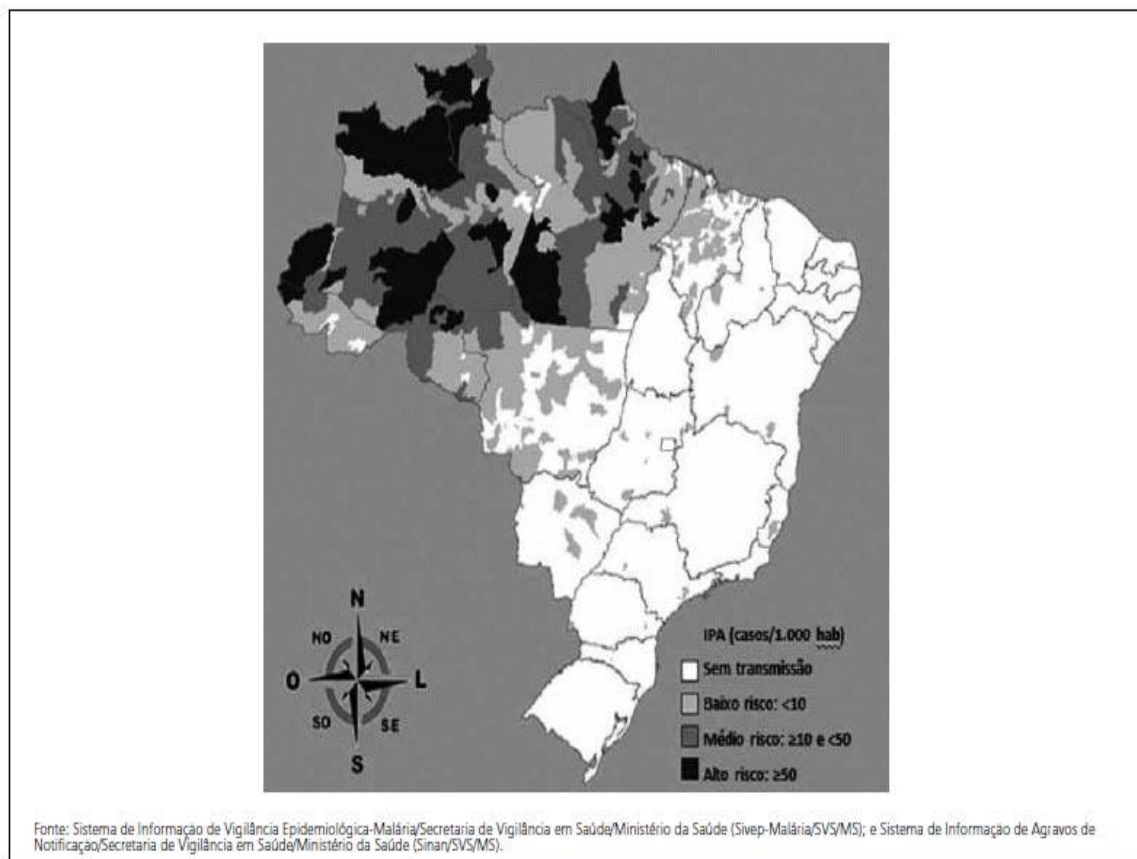


Figura 14 – Mapa de risco da malária por Município de infecção. Brasil, 2011

FONTE: Boletim Epidemiológico da malária 2013



#### 1.1.4 Malária na Região amazônica

A malária continua sendo um grave problema de Saúde Pública na Região Amazônica, devido à sua alta incidência e aos efeitos debilitantes para as pessoas acometidas por essa doença, com um importante potencial de influenciar o próprio desenvolvimento daquela região (NOGUEIRA, 2007).

De acordo com o Quadro 1, a Amazônia é uma região com temperatura e umidade relativa altas, sendo por isso classificada juntamente com o Brasil na zona climática IV.

Quadro 1- Zonas Climáticas

Zona I	Clima temperado
Zona II	Clima Mediterrâneo
Zona III	Clima quente e seco
Zona IV	Clima quente e úmido

FONTE: Gil (2010. pág. 365)

Estas condições climáticas geralmente afetam a estabilidade física dos medicamentos e aceleram a decomposição química do fármaco (GIL, 2010).

Segundo Mesquita (2011) existem fatores que desempenharam papel relevante na transmissão nos municípios amazônicos do Brasil, nas últimas décadas, dentre estes: 1) ocorrência da doença em área de floresta tropical úmida, que favorece o desenvolvimento e proliferação dos vetores; 2) presença de grupos humanos expostos de forma ocupacional aos vetores como os garimpeiros, madeireiros, agricultores em assentamentos de colonização dentre outros; 3) condições climáticas propícias à disseminação dos vetores (temperatura, umidade e pluviosidade); 4) alguns enganos da engenharia rodoviária, que favoreceram a existência de maior número de criadouros; 5) uso inapropriado de medicamentos antimaláricos; e 6) ausência de infraestrutura social e de serviços permanentes de saúde.(FERNANDES DA MOTTA, 1992; LOIOLA; SILVA; TAUIL, 2002).

Este é um dado importante, pois o uso de doses subterapêuticas de antimaláricos pode exercer uma pressão seletiva levando a organismos resistentes

aos fármacos, resultado de infecções tratadas incompletamente com medicamentos de má qualidade (NOGUEIRA, 2007)

Entre os maiores problemas relacionados ao tratamento da malária estão o arsenal terapêutico limitado e o aparecimento de resistência aos antimaláricos. A resistência aos antimaláricos pode ser desencadeada por vários fatores, inclusive o uso de medicamentos de má qualidade ou falsos. A qualidade dos medicamentos deve ser continuamente avaliada, principalmente em regiões tropicais como a Amazônica e outras regiões endêmicas. (NOGUEIRA, 2007)

Segundo Nogueira, (2007) inexistiu, no Brasil, um estudo sobre a qualidade dos medicamentos antimaláricos armazenados na Região Amazônica, fator este que, em caso de problemas, poderia ser uma das causas da recrudescência da doença. É necessário conhecer a qualidade por meio de testes capazes de avaliar o comportamento dos medicamentos frente às condições climáticas na região. (NOGUEIRA, 2007)

Pretendemos através de este trabalho dar início à realização do controle de qualidade dos medicamentos antimaláricos que são distribuídos pelo Programa Nacional de Controle da Malária no Estado do Amapá cujo controle faz parte da PORTARIA Nº 2.797, de 6 de dezembro de 2012 do Ministério da Saúde que institui incentivo financeiro para fortalecimento dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública da região da Amazônia Legal para fins de análise de medicamentos utilizados no tratamento de malária, leishmaniose, hanseníase e tuberculose no âmbito da vigilância sanitária.

A malária é considerada entre as outras acima citadas uma doença negligenciada, assim chamadas porque não despertam interesse das grandes indústrias farmacêuticas para investimento nesta área, já que não representam um nicho mercadológico economicamente atrativo (TAVARES, 2013)

O Estado do Amapá, figura.4, faz parte dos estados da Amazônia Legal, região considerada endêmica para a malária, com alto consumo de medicamentos antimaláricos, o que justifica a avaliação do controle de qualidade deste medicamento, em procura de resultados que permitam monitorar especialmente o teor e dissolução do difosfato de cloroquina; parâmetros estes, que vão influenciar na biodisponibilidade e concentração plasmática do fármaco.

Até o momento o melhor método de combate à malária, ainda é o tratamento com medicamentos antimaláricos. Daí a necessidade de antimaláricos com

qualidade de fabricação certificada e o controle da qualidade dos mesmos. Assim sendo, este trabalho se justifica, como uma alternativa de contribuir para impedir o alastramento desta doença através da farmacovigilância a fim de obter o efeito terapêutico desejado.

FIGURA 4. Mapa do Estado do Amapá



FONTE: [www.coisaspraver.com/2012/8](http://www.coisaspraver.com/2012/8)

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a qualidade de comprimidos armazenados de difosfato de cloroquina em três municípios do interior do estado do Amapá e na Coordenação de Abastecimento Farmacêutico de Macapá (CAF), coletados após três meses de armazenamento e comparar seus resultados.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

**2.2.1** Verificar as condições de armazenamento do medicamento antimalárico difosfato de cloroquina, assim como os parâmetros locais de temperatura e umidade na Coordenação de Abastecimento Farmacêutico do estado do Amapá e em três postos de notificação da Malária nos municípios Amapaenses de Itaubal, Pracuuba e Amapá, municípios estes com baixo IPA.

**2.2.2** Determinar o teor do princípio ativo em comprimidos de difosfato de cloroquina coletados nas diferentes localidades;

**2.2.3** Determinar o percentual de dissolução dos comprimidos de difosfato de cloroquina coletados nas diferentes localidades.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

#### 3.1 MALÁRIA

##### 3.1.1 Agente Etiológico

Os agentes etiológicos da malária são protozoários intracelulares obrigatórios, pertencentes ao Filo Apicomplexa, Ordem Eucoccidiidae, Subordem Haemosporinae, Família Plasmodiidae, Gênero *Plasmodium* Machiafava & Celli, 1885, com 172 espécies, aproximadamente, e que infectam aves, répteis e mamíferos (13) quatro dessas espécies infectam naturalmente o homem: *Plasmodium malariae* Laveran, 1881, *Plasmodium vivax* Grassi & Feletti, 1890, *Plasmodium falciparum* Welch, 1897 e finalmente *Plasmodium ovale* Stephens, 1922. Estes protozoários têm alto nível de especificidade de hospedeiro, resultante de um longo processo de adaptação no curso da evolução. Assim, os parasitos da malária humana são específicos para o homem, pois embora possam infectar outros primatas, não são normalmente encontrados em condições naturais (BRASIL, 2009)

O *P. falciparum* é o causador da terçã maligna; o *P. vivax*, responsável pela terçã benigna; o *P. malariae*, determinante da forma quartã, e estão distribuídos geograficamente pelas regiões tropicais e subtropicais. O *P. ovale*, causador de uma terçã benigna é restrito a África tropical, Filipinas, Nova Guiné e Vietnã (BRASIL, 2008)

O *P. vivax* apesar de causar debilidade e anemia severa, interferindo nas atividades produtivas dos indivíduos afetados, geralmente não leva ao óbito, pois invade somente os eritrócitos jovens imaturos, do grupo sanguíneo Duffy positivo que agem como receptor para o parasito, sendo largamente limitado para reticulócitos (BRASIL, 2009). Seu período de incubação é cerca de 15 dias. As crises paroxísticas, com febres altas e tremores - devido à lise dos eritrócitos - são de 48 horas sendo denominada malária benigna terciária, pois ocorre novamente ao terceiro dia. Possui um estágio de latência, os hipnozoítas, que podem persistir no fígado e causar relapsos invadindo a circulação sanguínea, em semanas ou mesmo anos mais tarde, mesmo após a cura da doença sintomática (BARBOSA, 2011).

### 3.1.2 Vetores da Malária

Os vetores da malária humana (figura 5), são insetos da ordem Díptera, da família Culicidae, do gênero *Anopheles* (13) No Brasil, as principais espécies transmissoras pertencem a dois subgêneros: Nyssorhincus, destacando-se as espécies *Anopheles (N.) darlingi* Root, 1926 e *Anopheles (N.) aquasalis* Curry, 1932, e o *Anopheles (N.) albitarsis* Lynch Arribalzaga, 1878 e o subgênero Kerteszia, com as principais espécies; *Anopheles (K) cruzii* Dyar & Knab, 1908 e *Anopheles (K) bellator* Dyar & Knab, 1908 (BARBOSA, 2011).

FIGURA 5. Mosquito fêmea ( *Anopheles gambiae*)



FONTE: <http://ciencia.hsw.uol.com.br/mosquito.htm>

O gênero *Anopheles* Meigen abrange cerca de 480 espécies, destas aproximadamente 50 tem se mostrado vetor competente da malária humana. *Anopheles darlingi* é considerada uma das mais eficientes na transmissão da malária na região Neotropical, que junto com *Anopheles marajoara* membro do complexo albitarsis, são os vetores primários na cidade de Macapá. (BARBOSA, 2011)

O *Anopheles (N.) darlingi* Root 1926, é, sem dúvida, o principal vetor de malária no Brasil, particularmente na região Amazônica É vetor primário, altamente susceptível aos plasmódios humanos e capaz de transmitir malária dentro e fora das

casas, mesmo quando sua densidade está baixa. (15) (16). É a espécie de maior importância epidemiológica, pela abundância, ampla distribuição no território nacional, atingindo todo o interior do país, por seu alto grau de antropofilia e endofagia e pela capacidade de transmitir diferentes espécies de *Plasmodium*.

Entre outros anofelinos de importância na transmissão da malária podem ser citados o *Anopheles albitarsis*, este anofelino é, experimentalmente, pouco suscetível a *Plasmodium vivax* e não parece permitir a invasão de suas glândulas salivares por esporozoítos de *P.falciparum*. *Anopheles deaneorum* parece ser vetor secundário ou local do paludismo humano, assim é considerado em áreas de Rondônia, onde *Anopheles darlingi* é, sem dúvida, o vetor principal. (RACHOU, 1958)

O *Anopheles braziliensis* parece não permitir a invasão de suas glândulas salivares por esporozoítas de *Plasmodium vivax*, em condições experimentais, sendo por isso considerado, no máximo, um vetor secundário ou local. *Anopheles nuneztovari* tem seu envolvimento com a transmissão do paludismo no Brasil e em países vizinhos, como Venezuela, Colômbia e Peru. Nestes três últimos países é considerado vetor importante. (RACHOU, 1958)

*Anopheles cruzii* é considerado vetor primário e importante no Brasil, especialmente na região sul. Ele também é o único vetor natural conhecido de malária simiana no Brasil e nas Américas, o *Anopheles humunculus*, é o vetor da que é conhecida como "malária de bromélias" que ocorre, no Brasil, no litoral do Estado de São Paulo (em caráter epidêmico) e existiu, de forma endêmica, de São Paulo ao Rio Grande do Sul (RACHOU, 1958).

### 3.1.3 Ciclo Biológico do Plasmodium

Conforme a figura 5, a infecção inicia-se quando os parasitos são inoculados na pele pela picada do vetor, os quais irão invadir os hepatócitos, que são as células do fígado. Nessas células multiplicam-se e dão origem a milhares de novos parasitos (merozoítos), que rompem os hepatócitos e caindo na circulação sanguínea, vão invadir as hemácias, dando início á segunda fase do ciclo, chamada esquizogonia sanguínea. É nessa fase sanguínea que aparecem os sintomas da malária.

O desenvolvimento do parasito nas células do fígado requer aproximadamente uma semana para o *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* e cerca de duas semanas para o *Plasmodium malariae*. Nas infecções por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, alguns parasitos se desenvolvem rapidamente enquanto outros ficam em estado de latência no hepatócito. São, por isso, denominados hipnozoítos (do grego *hipnos*, sono). Esses hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após vários períodos variáveis de incubação (geralmente dentro de seis meses) (CABRAL, 2013).

Na fase sanguínea do ciclo, os merozoítos formados rompem a hemácia e invadem outras, dando inicio a ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária.

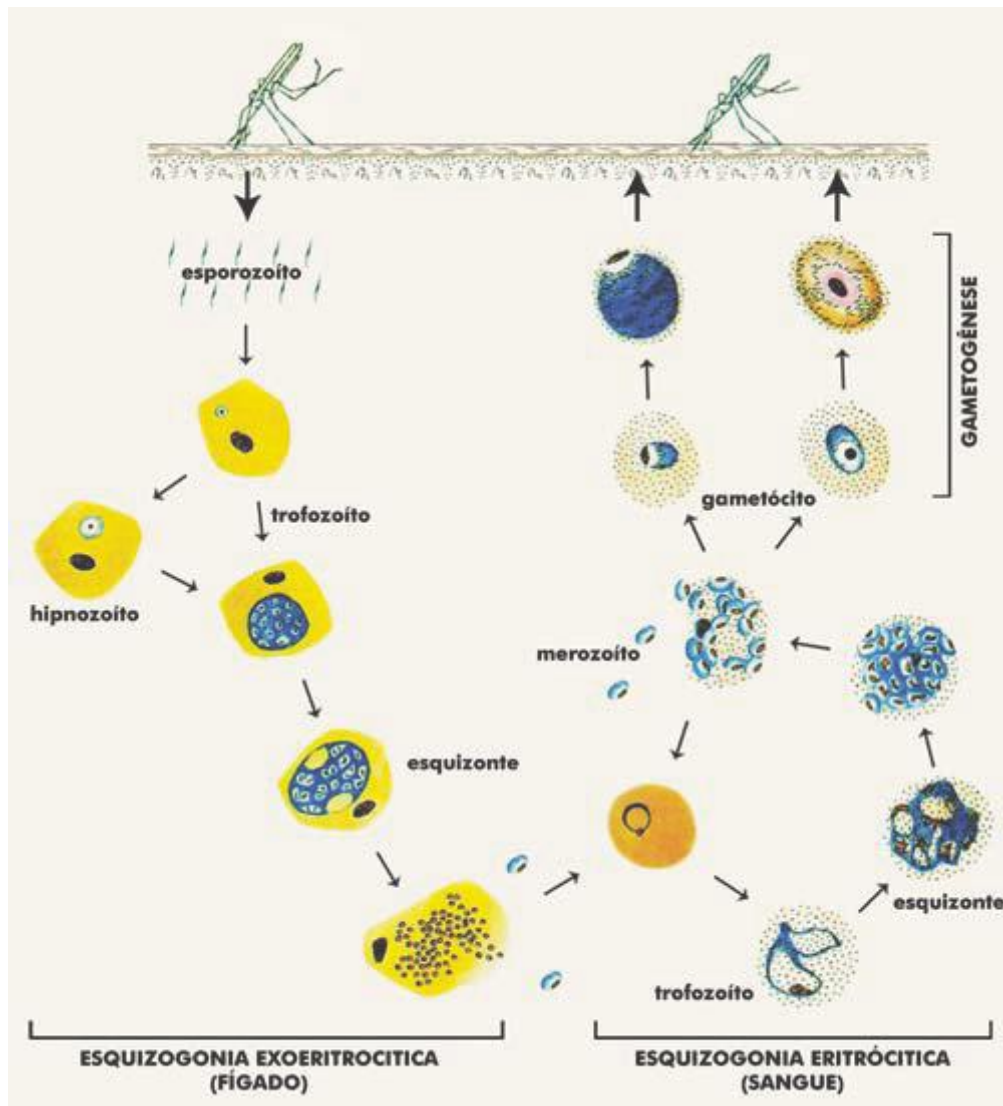
Na infecção por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* o ciclo repetitivo é de 48 horas, nas infecções por *P.malariae* o ciclo é de 72 horas. Depois de algumas gerações de merozoítos nas hemácias, alguns se diferenciam em formas sexuadas; os macrogametas (feminino) e microgametas (masculino). Esses gametas no interior das hemácias (gametócitos) não se dividem e, quando ingeridos pelos insetos vetores, irão fecundar-se para dar origem ao ciclo sexuado do parasito (CABRAL, 2013).

Os possíveis mecanismos determinantes das diferentes formas clínicas da doença baseiam-se fundamentalmente, na interação dos seguintes fenômenos patogênicos (BRAGA, 2002).

- Destruição dos eritrócitos parasitados;
- Toxicidade resultante da liberação de citosinas;
- Sequestro dos eritrócitos parasitados na rede capilar, no caso específico de *Plasmodium falciparum*;
- Lesão capilar por deposição de imunocomplexos, no caso de *Plasmodium malariae*.



**FIGURA 6. Ciclo Esquizogônico do *Plasmodium***



FONTE: Manual Terapêutica da malária (BRASIL, 2001).

### 3.1.4 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da infecção malárica só é possível pela demonstração do parasito, ou de antígenos relacionados, no sangue periférico do paciente. No entanto, em virtude de seu padrão epidemiológico diverso, várias têm sido as abordagens diagnósticas da malária. A OMS, em suas orientações atuais para o controle da malária no mundo, preconiza tanto o diagnóstico clínico quanto o

diagnóstico laboratorial como norteadores da terapêutica da doença (CABRAL, 2013)

O diagnóstico parasitológico da malária baseia-se na detecção de parasitos no sangue. O método mais utilizado é o da microscopia da gota espessa de sangue, colhida por punção digital e corada pelo método de Walker. O exame cuidadoso da lâmina é considerado primordial para a detecção e identificação dos parasitos da malária. O exame da gota espessa permite diferenciação das espécies de *Plasmodium* assim como o estágio de evolução do parasito circulante. Estas lâminas coradas podem ser armazenadas por tempo indeterminado, possibilitando o futuro controle de qualidade do exame. (BRASIL, 2009) (BRASIL, 2005).

A técnica demanda cerca de 60 minutos, entre a coleta do sangue e o fornecimento do resultado. A eficácia do diagnóstico é resultado da boa qualidade dos reagentes, de pessoal bem treinado e experiente na leitura das lâminas e de permanente supervisão. Outro método utilizado no diagnóstico da malária são os testes rápidos de 15 a 20 minutos ou imunocromatográficos, estes, baseiam-se na detecção de antígenos dos parasitos por anticorpos monoclonais.

A sensibilidade para *P. falciparum* é maior que 90%, comparando-se com a gota espessa, para densidades maiores que 100 parasitos por  $\mu\text{l}$  de sangue, seus custos são ainda mais elevados que o da gota espessa. No Brasil, as indicações para o uso dos testes rápidos vêm sendo definidas pelo PNCM, que prioriza localidades onde o acesso ao diagnóstico microscópico é dificultado por distância geográfica ou incapacidade local do serviço de saúde. (BRASIL, 2009)

Conforme demonstra a Tabela 1, em 2011, a rede de diagnóstico da malária da Região Amazônica realizou um total de 2.565.616 exames. A região conta com mais de 3000 laboratórios, 33,7% deles concentrados no estado do Amazonas. O estado do Amapá apresentou um aumento de 21,3% no número de exames em relação a 2010. E o estado que apresentou maior redução no quantitativo de exames foi Roraima, com 19,5%.

**TABELA 1** - Numero de exames de diagnóstico de malária dos laboratórios Centrais– e variação de exames em relação a 2010, por Unidade Federada (UF) na Região Amazônica. Brasil, 2011.

<b>UF</b>	<b>População</b>	<b>N.º de laboratórios</b>	<b>N.º de exames</b>	<b>Variação percentual sobre 2010</b>
<b>AC</b>	746.365	158	500.520	-9,8%
<b>AM</b>	3.358.359	1.089	922.541	-5,9%
<b>AP</b>	634.301	148	95.862	21,3%
<b>MA</b>	6.645.665	248	81.577	5,5%
<b>MT</b>	3.075.862	133	12.557	-1,5%
<b>PA</b>	7.688.531	696	561.547	7,4%
<b>RO</b>	1.576.423	323	212.148	-18,9%
<b>RR</b>	460.157	242	177.913	-19,5%
<b>TO</b>	1.400.813	187	951	16,7%
<b>TOTAL</b>	<b>25.816.486</b>	<b>3.224</b>	<b>2.565.616</b>	<b>-5,3%</b>

FONTE: (BRASIL 2010)

O tratamento adequado e oportuno da malária é hoje o principal alicerce para o controle da doença. Tanto previne a ocorrência de casos graves e, conseqüentemente a morte por malária, quanto elimina fontes de infecção para os mosquitos, contribuindo para a redução da transmissão da doença (BRASIL, 2009).

Uma vez que o diagnóstico foi confirmado, a terapêutica apropriada deve ser iniciada imediatamente, evitando atraso no efeito terapêutico e agravamento do quadro clínico. No esquema terapêutico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, para tratamento destas infecções, a Cloroquina é o fármaco de primeira escolha para malária pelo *Plasmodium vivax*, e a primaquina é usada clinicamente para erradicar formas tissulares latentes, responsáveis pelas recaídas (BRASIL, 2009).

O Ministério da Saúde, por meio de uma política nacional de tratamento da malária, orienta a terapêutica e disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos utilizados em todo o território nacional, em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Para o cumprimento dessa política, o PNCM preocupa-se, constantemente, em revisar o conhecimento vigente sobre o arsenal terapêutico da

malária e sua aplicabilidade para o tratamento dos indivíduos que dela padecem em nosso país (BRASIL, 2009).

Uma vez que o diagnóstico foi confirmado, a terapêutica apropriada deve ser iniciada imediatamente, evitando atraso no efeito terapêutico e agravamento do quadro do paciente. A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações sobre os seguintes aspectos:

- a) espécie de plasmódio infectante, pela especificidade dos esquemas terapêuticos a serem utilizados;
- b) idade do paciente, pela maior toxicidade para crianças e idosos;
- c) história de exposição anterior à infecção uma vez que indivíduos primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença;
- d) gravidez;
- e) condições associadas a outros problemas de saúde;
- e) gravidade da doença, pela necessidade de hospitalização e de tratamento com esquemas especiais de antimaláricos (BRASIL, 2009);

O tratamento da malária visa atingir o parasito em pontos chave de seu ciclo evolutivo, os quais podem ser didaticamente resumidos em:

- a) Interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção;
- b) destruição de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítas) das espécies *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, evitando assim as recaídas tardias;
- c) interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitos (gametócitos);

Para atingir esses objetivos, diversas drogas são utilizadas, cada uma delas agindo de forma específica, tentando impedir o desenvolvimento do parasito no hospedeiro (BRASIL,2009).

Nas Tabelas 2, 3 e 4, podem-se observar os diferentes esquemas de tratamento entre outros recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da malária dependendo do Plasmodium causador, da faixa etária e outras condições de saúde do paciente.

**TABELA 2** - Tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com a combinação fixa de artemeter + lumefantrina em 3 dias.

Número de comprimidos							
Idade/Peso	1° dia			2° dia		3° dia	
	Manha		Noite	Manha	noite	manha	Noite
	Artemeter Lumefantrina	+	Primaquina Comp. 15 mg	Artemeter + Lumefantrina			
6 meses-2 anos	1		1	1	1	1	1
5 a 14 Kg			½				
3-8 anos	2		1	2	2	2	2
15 a 24 Kg							
9-14 anos	3		1 e ½	3	3	3	3
25 a 34 Kg							
≥15 anos	4		3	4	4	4	4
≥ 35 Kg							

FONTE: BRASIL 2010

**TABELA - 3** Esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto).

Número de comprimidos por medicamento por dia							
Idade/peso	1° dia		2° dia		3° dia		4° ao 7° dia
	Cloroquina 150 mg.	Primaquina Infantil 5 mg.	Cloroquina 150 mg.	Primaquina Infantil 5 mg.	Cloroquina 150 mg.	Primaquina Infantil 5 mg.	Primaquina Infantil 5 mg.
6-11 meses	½	1	¼	1	¼	1	½
5-9 Kg							
1-3 anos	1	2	½	1	½	1	1
10-14 kg.							
4-8 anos	1	2	1	2	1	1	2
15-24 kg							
Idade/peso	Cloroquina 150 mg	Primaquina Adulto 15 mg.	Cloroquina 150 mg.	Primaquina Adulto 15 mg.	Cloroquina 150 mg.	Primaquina Adulto 15 mg	Primaquina Adulto 15 mg.
9-11 anos	2	1	2	1	2	1	1
25-34 kg.							
≥15 anos	4	2	3	2	3	2	2
≥ 50 Kg.							

FONTE: (BRASIL 2010)

TABELA 4 - Esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para Tratamento das infecções pelo *P. malariae* para todas as idades e das infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* em gestantes e crianças com menos de 6 meses, com cloroquina em 3 dias.

Números de comprimidos por dia			
Cloroquina			
Idade/peso	1º dia	2º dia	3º dia
< 6 meses 1 a 4 Kg.	¼	¼	¼
6-11 meses 5-9 Kg.	½	¼	¼
1-3 anos 10 a 14 k	1	½	½
4-8 anos 15 a 24 Kg.	1	1	1
9-11 anos 25 a 34 Kg.	2	2	2
12-14 anos 35-49 kg.	3	2	2
≥ 15 anos ≥ 50 kg.	4	3	3

FONTE: (BRASIL 2010).

### 3.1.5 Determinantes da resistência do Plasmodio aos antimaláricos

Vários fatores estão associados à emergência e à disseminação da resistência às drogas utilizadas para o tratamento da doença, mas provavelmente o mais importante entre eles é a pressão de drogas. Muitos e diferentes antimaláricos são geralmente utilizados nos garimpos em dosagem subcurativas. (COUTO, 1993)

As características inerentes aos fármacos são importantes na determinação da resistência aos mesmos, aqueles com tempos longos de meia-vida de eliminação, como a mefloquina, podem exercer seleção residual em infecções novas contraídas após o tratamento da infecção primária, quando a droga persiste em concentrações subterapêuticas no plasma, especialmente em áreas com intensa transmissão de malária (NOGUEIRA, 2007).

É necessária a manutenção de concentrações adequadas do fármaco por um período longo de tratamento para a completa eliminação do parasita. As doses subterapêuticas eliminam os parasitas mais susceptíveis, deixando aqueles que conseguem se recuperar e reproduzir. Como resultado, a dose terapêutica necessária pode aumentar para valores além do máximo tolerado, demonstrando o aparecimento de resistência (NOGUEIRA, 2007, MESQUITA, apud BANNISTER, MITCHELL, 2011).

O nível da transmissão influencia a taxa de aparecimento e expansão da resistência aos fármacos, mas o seu papel exato é complexo e provavelmente multifatorial. Acredita-se que o risco de desenvolvimento de resistência aos fármacos pode ocorrer tanto em áreas de baixa ou alta transmissão. (COUTO, 1993).

A ineficácia crescente dos quimioterápicos empregados habitualmente no tratamento da malária, indicando resistência dos plasmódios humanos (*P. falciparum* e *P. vivax*), é um fato amplamente documentado em diversas partes do mundo. (MESQUITA, 2011).

Segundo Mesquita (apud RIECKMANN, SCHUURKAMP, 1989), relatos iniciais da resistência à cloroquina remontam a 1989 em soldados australianos provenientes de Papua Nova Guiné.

Na indonésia estudo de sensibilidade do *P. vivax* a cloroquina mostrou que em distintas regiões do país (parte oriental), a resistência parasitaria chegou a 45%, configurando assim questão relevante de saúde pública. Mesquita (apud, SUMAWINATA et.al. 2002).

Observou-se o aparecimento precoce de resistência em áreas de baixa transmissão (como Tailândia e Brasil). Como um exemplo da hipótese da resistência em áreas de alta transmissão, resistência total à cloroquina foi observada em dois anos e meio em uma área de alta transmissão no leste da África, a qual estava sob uma forte pressão medicamentosa (COUTO, 1993)

## **3.2 ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA CLOROQUINA.**

### **3.2.1 Aspectos Físico-Químicos da Cloroquina**

### 3.2.1.1 Cloroquina (base e difosfato):

**Nome Sistemático:** N<sub>4</sub>-(7-cloro-4-quinolinil)-N', N'-dietil-1,4-pentanodiamina.

**Fórmula Molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub> (base) ou C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>. 2H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (difosfato).

**Peso molecular:** 319,88 g/mol (base) e 515,86 g/mol (difosfato).

**Características organolépticas:** Como difosfato apresenta-se como cristais incolores de sabor amargo (FOYE, 1995)

**Solubilidade:** Como base livre é muito pouco solúvel em água, solúvel em ácidos diluídos, clorofórmio e éter. O difosfato é francamente solúvel em água (1: 1 a 10 partes), sendo menos solúvel em pH neutro e alcalino. Muito pouco solúvel ou praticamente insolúvel (1: mais de 10000 partes) em benzeno, clorofórmio, etanol e éter. (FOLEY, 1997)

**Ponto de fusão:** 87 – 92°C (base). Como difosfato, apresenta dimorfismo: um tipo funde em 193-195°C e o outro em 215-218°C. (NOGUEIRA, 2007)

**Constante de ionização:** pKa<sub>1</sub> = 8,4 e pKa<sub>2</sub> = 10,8 (20°C). (FOLEY, 1997)

**Observação:** Soluções aquosas a 10% de difosfato de cloroquina apresentam pH entre 3,5 e 4,5 (FOLEY,1997).

**Estabilidade:** As soluções aquosas de difosfato na faixa de 4 a 6 de pH são estáveis mas sensíveis à luz. (THE MERCK, 2006).

### 3.2.2 Mecanismo de Ação da Cloroquina

A cloroquina é uma 4-aminoquinolina com rápida atividade esquizonticida para todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem ação contra as formas hepáticas. Além de seu efeito antimalárico, a cloroquina tem também ação antipirética e anti-inflamatória. Poucas cepas de *P. falciparum* são ainda sensíveis à cloroquina (CORREA, 2003).

A cloroquina é uma base fraca que parece interferir no processo de alimentação do Plasmódio. Ela pode atravessar a membrana dos eritrócitos e concentrar-se nos vacúolos digestivos dos parasitas aumentando o seu pH=5,0 em virtude do gradiente de pH entre este compartimento e o meio celular (NOGUEIRA, D. R. 2010).

Assim, um dos mecanismos de resistência do parasita poderá passar pela alteração do pH destes compartimentos, reduzindo-se os níveis de fármaco aí



acumulados. Mas o principal mecanismo de resistência à Cloroquina envolve o transporte ativo mediado por transportadores para o exterior da célula do parasita (VALE, 2013).

Diversas enzimas foram propostas como alvos possíveis de ação da droga, mas evidências recentes apontam a detoxificação da porção heme como local de ação mais provável. A degradação da hemoglobina produz um subproduto do heme livre denominado ferriprotoporfirina IX, esse composto é tóxico para o parasito, que o polimeriza em hemozoína, o pigmento malárico. Foi demonstrado *in vitro* que a cloroquina impede a polimerização do heme, expondo o parasito aos produtos tóxicos (NOGUEIRA, 2010).

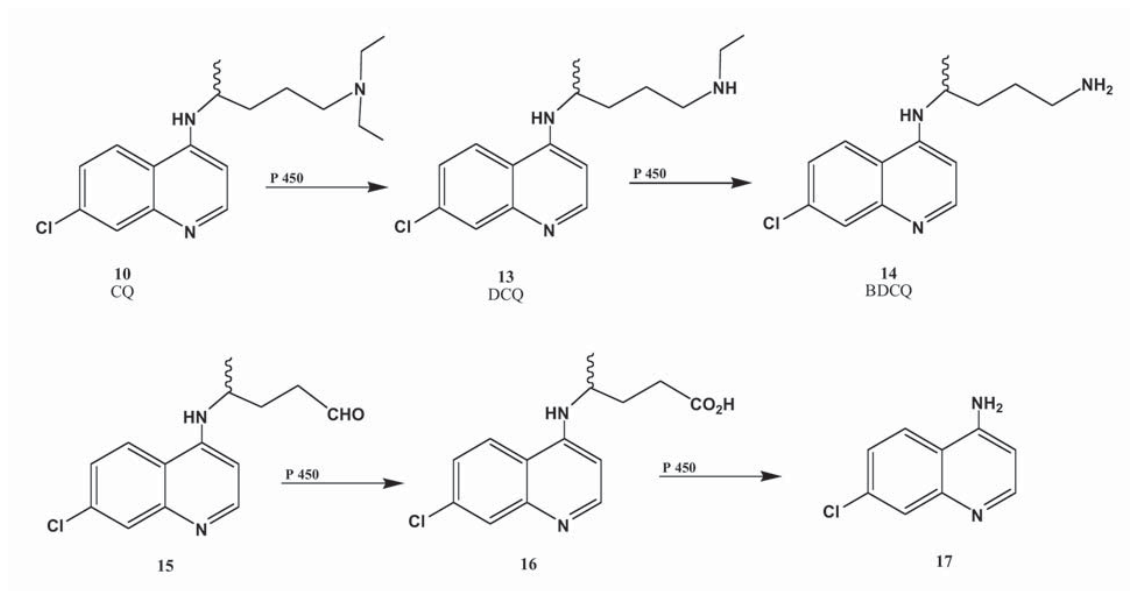
### 3.2.3 Propriedades Farmacocinéticas da Cloroquina

A cloroquina é eficientemente absorvida quando administrada por via oral, alcançando-se concentrações máximas no plasma dentro de 3 h (variando entre 2 a 12 h). A biodisponibilidade por via oral é de 70 a 75%. A concentração alcançada no plasma dentro de 30 minutos após a administração de uma única dose de 10 mg/kg é, em geral, bem maior que o nível terapêutico para os parasitos sensíveis à cloroquina. Liga-se as proteínas plasmáticas em torno de 55%. Tem elevada capacidade de se ligar aos tecidos, particularmente tecidos dérmicos e oculares contendo melanina concentra-se, de preferência, nos eritrócitos e esta concentração aumenta em eritrócitos parasitados.

No interior das hemácias atinge concentrações três vezes superiores aquelas do plasma. Também se concentra nos leucócitos e nas plaquetas. Atravessa a barreira placentária e, em tratamentos prolongados, pode causar lesão no feto e alcança pequenas concentrações no leite materno. É excretada principalmente, pela via renal, com meia vida de eliminação em torno de 30 a 60 dias.

O metabolismo da Cloroquina inicia-se com a perda de um grupo *N*-etilo, originando “desetil-cloroquina” (DCQ), que sofre transformações adicionais conducentes aos restantes metabolitos, como ilustrado na Figura 4.

FIGURA 7 - Metabolismo da cloroquina



FONTE: adaptado de (RODRIGUES, 2013).

51% da cloroquina é eliminada sem alteração pelo rim. O restante é biotransformado pelo fígado principalmente em desetil e cloroquina. Há uma redução de eliminação na insuficiência renal (ACTA MEDICA ANGOLANA, 2013).

A desetilcloroquina tem meia vida de  $\frac{1}{4}$  quando comparada a meia vida da cloroquina, porém pode ser prolongada depois do aumento da dose do fármaco (HOLMBERG, 1984).

A maior parte da biotransformação da cloroquina em desetilcloroquina ocorre no fígado com a participação do complexo enzimático citocromo P-450 (CYP-450). Várias enzimas desse complexo participam do metabolismo de antimaláricos no organismo humano (GUZMAN, 2006).

A desetilcloroquina, é menos ativo contra o *Plasmodium falciparum* do que a cloroquina e é também eliminado mais lentamente. Embora este metabolito contribua para uma eficácia profilática as suas concentrações não são relevantes para o tratamento da malária grave. O tempo médio de vida até eliminação terminal da cloroquina é de aproximadamente 1-2 meses, mas para tratamento curativo (concentração terapêutica no sangue) o tempo de vida "real" é de cerca de 6-10 dias (ACTA MEDICA ANGOLANA, 2013).

### 3.2.4 Efeitos Adversos da Cloroquina

O uso crônico dos antimaláricos pode ocasionar efeitos tóxicos oculares. A retinopatia relacionada ao difosfato de cloroquina (DFC) é o efeito colateral mais temido por ser potencialmente irreversível (RODRIGUES, 2009).

A cloroquina geralmente é bem tolerada, porém, em altas concentrações, pode provocar prurido em indivíduos de pele negra, particularmente quando é administrada em infusões endovenosas. Efeitos menores e reversíveis são: vertigem, dor de cabeça, diplopia (visão dupla), distúrbio de acomodação, disfagia, náusea e mal estar. Em altas concentrações podem ocorrer efeitos adversos mais sérios, como hipotensão e anormalidades no eletrocardiograma. Efeitos adversos raros incluem: fotossensibilidade, agravamento da psoríase, pigmentação da pele, leucopenia, embranquecimento dos cabelos, e anemia aplástica. A cloroquina pode exacerbar a epilepsia (NOGUEIRA, 2007).

Deve ser usada com cuidado nos casos de: insuficiência renal, miastenia, psoríase, Categoria de risco na gravidez, (FDA): C, insuficiência hepática, distúrbios gastrintestinais graves, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, lactação. A administração parenteral é recomendada quando o paciente não pode ingerir medicamentos ou quando não se dispõe de quinidina ou quinina. (WANNMACHER, 2013).

## 3.3 CONCEITOS IMPORTANTES NO CONTROLE DE QUALIDADE

### 3.3.1 Estabilidade de Produtos Farmacêuticos

A estabilidade é definida como o tempo no qual um produto mantém, dentro dos limites especificados e em todo o seu período de utilização, as mesmas propriedades e características que possuía no momento em que foi obtido. A estabilidade depende de fatores relacionados ao próprio produto, chamados de fatores intrínsecos, como a composição da forma farmacêutica, as propriedades físico-químicas dos princípios ativos e excipientes, o pH, as impurezas presentes, o tipo e as propriedades dos materiais de embalagem e do processo empregado na sua obtenção (BRASIL, 2010).

### 3.3.1.1 Estabilidade terapêutica.

É a manutenção das propriedades terapêuticas do medicamento. O efeito terapêutico é dependente do teor do fármaco e da sua biodisponibilidade. Assim, qualquer alteração na forma farmacêutica que reduza a quantidade do fármaco, afeta a estabilidade terapêutica, pois diminui sua concentração no sítio de ação. A degradação química ou enzimática, a não liberação do fármaco da forma farmacêutica, a sua insolubilização ou precipitação são exemplos de causas da perda da estabilidade terapêutica (BRASIL, 2010).

A estabilidade também é influenciada por fatores relacionados ao ambiente, os fatores extrínsecos, como temperatura, umidade, gases (oxigênio, dióxido de carbono) e luz, entre outros. O impacto dos fatores extrínsecos na estabilidade pode ser minimizado com o uso de excipientes específicos, embalagens apropriadas e condições adequadas de armazenamento.

As reações no estado sólido são relativamente lentas, assim, a estabilidade de fármacos no estado sólido raramente é uma preocupação na dispensação (BRASIL, 2010).

### 3.3.1.2 Estabilidade química.

Para que um produto tenha estabilidade química, cada fármaco nele contido deve manter integridade química e potência declarada dentro dos limites especificados. A perda da estabilidade química pode ser determinada por fatores intrínsecos e extrínsecos e levar à alteração na concentração do princípio ativo, acarretando na diminuição da dose destinada ao paciente. Adicionalmente, produtos de decomposição podem apresentar alta toxicidade, trazendo riscos ao paciente.

O limite geralmente aceito para a decomposição química dos produtos farmacêuticos é de, no máximo, 10%, desde que os produtos de decomposição estejam seguramente identificados e seus efeitos sejam previamente conhecidos. Em geral, os produtos farmacêuticos devem conter de 90 a 110% do princípio ativo declarado no rótulo (BRASIL, 2011).

### 3.3.2 Normas de Qualidade

O setor farmacêutico é regulado por leis próprias, e no que diz respeito a padrões de qualidade, apresenta exigências bastante rígidas, já que seus produtos e práticas afetam a segurança do consumidor.

Os padrões de qualidade seguidos pelos fabricantes podem seguir normas divididas em duas categorias; as obrigatórias (legais) e as voluntárias (diferenciais), cabendo a este estabelecer sua própria política de qualidade. Neste contexto, entende-se por normas de qualidade os padrões de qualidade regulamentados, os quais o setor deve obrigatoriamente, atender. Outrossim, atribui-se ao fabricante a responsabilidade pela qualidade do medicamento que produz, pois só este tem condições de evitar erros e contratemplos, mediante a validação e o intenso controle de todos os processos (BRASIL, 2011)

No Brasil o órgão responsável por fiscalizar o setor farmacêutico é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), criada em 19 de abril de 1999 pelo Ministério de Saúde. O modelo adotado segue os padrões das agências europeias e norte-americanas.

Com a finalidade de estabelecer uma referência para a inspeção de instalações, processos e produtos, bem como fornecer treinamento a seus inspetores, a Anvisa publica regulamentos técnicos voltados ao setor farmacêutico. A RDC 210/2003, dita os requisitos mínimos necessários às indústrias farmacêuticas para garantir a qualidade dos medicamentos que fabricam (GIL, 2010).

#### 3.3.2.1 Controle de qualidade

Segundo o. Art. 3º, XV, da LEI N.º6.360, de 23 de setembro de 1976. O Controle de Qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta Lei, que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade. (BRASIL, 2011).

Conforme o Art. 6º, XV, da LEI N.º6.360, de 23 de setembro de 1976, a comprovação de que determinado produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou não preenche requisitos estabelecidos em lei implica na sua imediata

retirada do comércio e na exigência da modificação da fórmula de sua composição e nos dizeres dos rótulos, das bulas e embalagens, sob pena de cancelamento do registro e da apreensão do produto, em todo o território nacional. (BRASIL, 2011).

Parágrafo único. É atribuição exclusiva do ministério da Saúde o registro e a permissão do uso dos medicamentos, bem como a aprovação ou exigência de modificação dos seus componentes (BRASIL, 2011).

### 3.3.3 Farmacovigilância

É o trabalho de acompanhamento do desempenho dos medicamentos que já estão no mercado. As suas ações são realizadas de forma compartilhada pelas vigilâncias sanitárias dos estados, municípios e pela Anvisa. Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país.

A farmacovigilância protege as populações de danos causados por produtos comercializados, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna (BRASIL, 2011).

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

#### 4.1.1 Amostras e Substancias Químicas de Referência.

As amostras e substancia química de referência utilizadas nos ensaios do controle de qualidade dos comprimidos de cloroquina, encontram-se na Tabela 5.

4.1.1.1 Formulação da amostra: cada comprimido contém 241,91mg de difosfato de cloroquina, correspondente a 150 mg de cloroquina base

**TABELA 5** - Amostras e substancia química de referência (SQR)

SQR	Difosfato de Cloroquina. Origem: FB; Lote:Y2F01; Teor: 99,6%
Amostra 1	Cloroquina 150mg (difosfato de cloroquina); Lote: 11060376; Val: 06/2013
Amostra 2	Cloroquina 150mg (difosfato de cloroquina); Lote: 11060379; Val: 06/2013

FONTE: A autora (2013)

#### 4.1.2 Vidrarias e Reagentes

- Água tipo I
- Ácido clorídrico PA
- Clorofórmio PA
- Hidróxido de amônio PA
- Balões volumétricos de 200ml
- Becker de 100, 250 e 1000 ml
- Funis de vidro
- Funis de separação de 500 ml
- Papel de filtro (porosidade média)
- Pipetas volumétricas

- Pipetas Pasteur
- Provetas de 5, 100, 250 e 1000 ml
- Dessecador.

#### 4.1.3 Equipamentos

- Balança Analítica Eletrônica Mettler Toledo, modelo AG 204.
- Banho-maria FANEM, modelo 146
- Dissolutor Hanson Research, modelo SR6.
- Espectrofotômetro UV-VIS CARY 50 Varian.
- Capela de exaustão PERMUTION, modelo CE 0702
- Estufa FANEM, modelo Orion 515
- pHmetro Orion 5 Star, Modelo Orion 011007
- Sistema de purificação de água MILIPORE MILLI-Q
- Sonicador-ultrason USC modelo 1400.

## 4.2 METÓDOS

### 4.2.1 Desenho do Estudo

O propósito nesta pesquisa foi o de avaliar a qualidade físico-química do medicamento antimalárico difosfato de cloroquina coletado de três municípios do estado do Amapá e da Central de Abastecimento de Medicamentos (CAF) na capital do estado.

Amostras de dois lotes deste medicamento antimalárico foram levados da CAF e armazenados nos postos de Notificação de Controle da Malária (PNCM) dos municípios nas mesmas condições que os outros medicamentos ali conservados, amostras dos mesmos lotes permaneceram na CAF para a comparação dos resultados, o tempo de permanência em cada município foi de três meses.

Cumprido o período estipulado as amostras foram coletadas e conduzidas por técnicos da Vigilância Sanitária Estadual ao Serviço de Controle de Qualidade de Medicamentos (SCQM) do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Amapá (LACEN-AP) onde foram realizadas as análises físico-químicas. O nome do fabricante será mantido em sigilo, por se tratar de uma pesquisa que faz parte do



trabalho promovido pelo Ministério da Saúde (MS) através da Portaria n.º 2797/2012 com os Laboratórios Centrais dos estados da Amazônia Legal.

#### 4.2.2 Local e Coleta do Material

Considerando a baixa incidência parasitaria anual, e o prévio conhecimento da Coordenação Geral do PNCM, foram incluídos três postos de notificação da malária localizados nos municípios de Amapá, Itaubal e Pracuuba.

A Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) cujos resultados da amostragem seriam comparados com as dos municípios, está localizada no município de Macapá, capital do estado.

As coletas foram realizadas com o intervalo de três meses para cada lote nos meses de março e junho de 2012 respectivamente. Os responsáveis pela dispensação e armazenamento dos antimaláricos foram conscientizados da importância das amostras destinadas às análises permanecerem armazenadas da mesma maneira que os outros medicamentos e que estas não fossem dispensadas à população, a fim de evitar o desabastecimento que poderia ocasionar a perda das amostras da pesquisa, uma quantidade adicional de medicamentos foi levada aos locais visitados.

Amostras dos mesmos lotes daqueles utilizados na pesquisa tiveram sua permanência solicitada na CAF pelo mesmo período de armazenamento com a finalidade de servirem de referência na comparação dos resultados.

A coleta das amostras foi realizada por técnicos da Vigilância Sanitária Estadual (VISA), acompanhados em cada deslocamento por técnicos do LACEN-AP e o técnico do PNCM para repor a amostragem retirada.

As amostras foram coletadas no termo de coleta como análises de orientação e entregues pelo fiscal da VISA ao Serviço de Gerenciamento de Amostra (SAG), para dar início as análises no Serviço de Controle de Qualidade de Medicamentos (SCQM) do LACEN-AP.

### 4.3 AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Durante o período da coleta das amostras o técnico do LACEN-AP registrou a temperatura e umidade dos locais visitados, assim também fez o registro através de fotografias das condições de armazenamento dos antimaláricos. O responsável pelo armazenamento respondeu a questionário previamente elaborado.

### 4.4 CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE DIFOSFATO DE CLOROQUINA

Inicialmente foi avaliado o aspecto macroscópico, análise organoléptico das amostras, foram realizados os testes físicos de acordo com os Métodos Gerais descritos na Farmacopeia Brasileira.

Para o teste de determinação de peso foram pesados individualmente 20 comprimidos e calculou-se o peso médio, assim como os desvios de cada comprimido em relação ao peso médio, no caso dos comprimidos pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 6, em relação ao peso médio, porém nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

**TABELA 6** - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<b>Formas farmacêuticas em dose unitária</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limite de variação</b>
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 de 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou mais	± 5,0%

Fonte: (FB, 5. ed. V1, p.73)

A análise do rotulo foi baseado na Resolução - RDC Nº 21, de 28 de março de 2012, (Anexo C), esta resolução estabelece o novo manual de identidade visual para

medicamentos para o Ministério da Saúde, tendo as empresas um prazo de 180 dias para se adequarem a esta norma, o prazo expirou em setembro de 2012.

**Tabela 7** - Teste de dissolução para os comprimidos de difosfato de cloroquina.

<b>Parâmetros</b>	<b>Condições</b>
<b>Meio de dissolução</b>	Água Tipo I: 900 ml
<b>Aparelhagem</b>	Pás
<b>Rotações</b>	100 rpm
<b>Tempo de dissolução</b>	45 minutos
<b>Comprimento de onda</b>	343 nm.
<b>Solução Padrão</b> (meio: água Tipo I)	Preparada com SQR lote Y2FO1, teor: 99,6% - INCQS/FIOCRUZ na concentração de 21,91 µg/mL.
<b>Solução amostra</b> (meio: água Tipo I).	Concentração final: 21,50 µg/mL

**FONTE:** Adaptada de (NOGUEIRA, 2007)

O teste de dissolução foi realizado conforme a Tabela 7. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro utilizando-se água Tipo I para ajuste do zero. Para a realização dos cálculos foram levadas em conta a absorvância obtida com a leitura teórica das amostras, assim como a do SQR nas concentrações exigidas pela monografia.

A Tolerância requerida para os comprimidos analisados segundo monografia do fármaco na farmacopeia brasileira 2010, v2, p 908 (Anexo A) é que não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de difosfato de cloroquina devem dissolver-se em 45 minutos, observando-se os critérios da Tabela 8.

**TABELA 8** - Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata.

<b>E</b>	<b>N°</b>	<b>Critérios de aceitação</b>
E1	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$
E2	06	Média de 12 unidades (E1+ E2) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$ .
E3	12	Média de 24 unidades (E1 + E2+ E3) é igual ou maior do que Q, não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$ .

FONTE: F.B.5ª ed. V1 p. 71, (2010). Onde: E= Estágio; N.º = número de amostras testadas.

O termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada. Os valores 5%, 15% e 25% também representam porcentagens da quantidade declarada.

No estágio E1 são testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que  $Q + 5\%$ , o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o estágio E2.

A determinação de teor foi realizada por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, que é o método B de doseamento conforme o Anexo A: Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos, uma alíquota equivalente a 0,8g de difosfato de cloroquina foi transferida para balão volumétrico de 200 mL e adicionados 100 mL de água Tipo I

O balão foi Agitado mecanicamente por 10 minutos e completado o volume com o mesmo solvente.

Após de homogeneizar o conteúdo do balão foi filtrado, descartando os primeiros 50 mL do filtrado.

Foram transferidos 50 ml do filtrado para funil de separação e adicionados 5 mL de hidróxido de amônia 6 M. Este conteúdo do funil de separação foi agitado e extraído com 5 porções de 25 mL de clorofórmio.

Os extratos clorofórmicos foram reunidos e lavados com 10 ml de água Tipo I; a fase aquosa foi lavada com 10 mL de clorofórmio.

Os extratos clorofórmicos combinados foram evaporados em banho-maria até o volume de 10 mL.

Ao extrato clorofórmico evaporado foi adicionado 50 mL de ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e continuou-se a evaporar até que o odor do clorofórmio não foi mais perceptível. A solução resultante foi transferida para balão volumétrico de 200 mL, lavando as paredes do frasco com ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e completado o volume com o ácido clorídrico a 0,1% (v/v). Deste balão foram retirados 2 mL e transferidos para outro balão volumétrico de 200 mL e completado o volume com o mesmo solvente, desta maneira se obteve a concentração de 0,001% (p/v), conforme requerido pela monografia do produto em análise, esta concentração é equivalente a 10µg/mL.

Com esta última diluição de concentração teórica igual a 10µg/mL foi realizada a leitura no espectrofotômetro.

O preparo da solução da substância química de referência foi realizado pesando cerca de 19,92 mg de difosfato de cloroquina, transferida para um balão volumétrico de 100 mL, foi adicionado cerca de 60 mL de ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e colocado no banho de ultrassom por 10 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente.

Com pipeta volumétrica foram retirados 5mL e transferidos para um balão volumétrico de 100mL e completado o volume com ácido clorídrico a 0,1% (v/v), obtendo assim uma solução padrão com uma concentração de 9,96µg/mL.

As leituras das absorvância do SQR como das amostras foi realizado no comprimento de onda de 343 nm, para o ajuste de zero foi utilizado ácido clorídrico a 0,1% (v/v). Os cálculos foram realizados a partir das leituras obtidas. Na monografia do produto, ANEXO A, especifica que o teor dos comprimidos deve estar compreendido entre 90,0% e 110,0% do valor declarado de difosfato de cloroquina.

O teste de Uniformidade de Dose Unitária, Anexo B, foi realizado pelos métodos de Uniformidade de Conteúdo e de Variação de Peso, utilizando o valor encontrado no doseamento realizado individualmente para 10 comprimidos de cada lote. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação* calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que 15 que é o valor de L1, de acordo com a Tabela 9 utilizada para realizar os cálculos de Uniformidade de dose unitária.

**TABELA 9 – Termos e expressões para o cálculo de Valor de Aceitação**

Variável	Definição	Condições	Valores
	Média dos conteúdos individuais ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), expressa como % da quantidade declarada.		
$X_1, X_2, \dots, X_n$	Conteúdos individuais das unidades testadas expressos como % da quantidade declarada		
K	Constante de aceitabilidade	Se $n=10$	$K=2,4$
		Se $n=30$	$K=2,0$
<b>S</b>	Desvio padrão da amostra		
<b>M</b> quando $T \leq 101,5\%$ (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$ ,	$M = X$  $VA = ks$
		Se $X < 98,5\%$ , então	$M = 98,5\%$ $VA = 98,5 - X + (ks)$
		Se $X > 101,5\%$ , então	$M = 101,5\%$ $VA = X - 101,5 + (Ks)$
<b>M</b> quando $T > 101,5\%$ (caso 2)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq X \leq T$ , então	$M = X$  $VA = ks$
		Se $X < 98,5\%$ , então	$M = 98,5\%$ $VA = 98,5 - X + (ks)$
		Se $X > T$ , então	$M = T$ $VA = X - T + (Ks)$
Valor de Aceitação ( <b>VA</b> )	Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos		Fórmula geral: <b><math> M - X  + Ks</math></b>
L1	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		$L1 = 15,0$ A menos que especificado de forma diferente na monografia individual.
L2	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M utilizada nos cálculos de valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$ .	$L2 = 25,0$ A menos que especificado de forma diferente na monografia individual.
T	Media dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potencia declarada, expressa em porcentagem		T é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nestes casos, T é maior que 100%

FONTE: Farmacopeia Brasileira (2010)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 AVALIAÇÕES DAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS:

O Apêndice A é um questionário administrado aos responsáveis pelo armazenamento e guarda dos medicamentos dos três municípios. Pode-se observar que eles são microscopistas habilitados para realizar o diagnóstico, mais não possuem treinamentos no que se refere ao correto armazenamento dos fármacos nem as outras causas inter-relacionadas com a doença.

Os municípios visitados apresentaram as seguintes condições ambientais de umidade e temperatura, conforme a Tabela 10.

**TABELA 10** - Avaliação das condições ambientais nos locais visitados

<b>Lote 1</b>					
<b>Condições ambientais</b>	Itaubal	Pracuuba	Amapá	CAF	Valor de Referência
<b>Temperatura</b>	23,8°C	26°C	23,4°C	24,2	(15 a 30°C)
<b>Umidade</b>	58%	82%	61%	58%	(<60%)
<b>Lote 2</b>					
<b>Temperatura</b>	24,2%	25,6°C	26,4%	24,4	(15 a 30°C)
<b>Umidade</b>	69%	80%	71%	58%	(<60°C)

As condições ideais para a boa conservação do medicamento em relação a temperatura e umidade, são aquelas exigidas no rótulo do medicamento.

O rótulo da embalagem primária do medicamento analisado pedia:

- Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C);
- Proteger da luz e umidade

Entende-se por proteger da luz e a umidade que a umidade relativa deve ser inferior a 60% e por proteção da luz que o medicamento não deve ter contato direto com a luz solar.

Constatou-se que nenhum dos locais visitados, incluindo a CAF, realiza o controle da temperatura e da umidade das salas onde se encontram os

medicamentos antimaláricos. Somente o município do Amapá possui central de ar, a qual não estava sendo utilizada no momento da visita.

Algumas paredes e teto do posto de notificação apresentavam infiltrações, como se pode observar nas figuras do Anexo D.

As temperaturas encontradas em todos os locais atendiam o requisito do medicamento, temperatura entre 15 e 30°C, (Tabela 10).

Em relação à umidade, na coleta realizada no mês de março, período chuvoso (Lote 1) todos os locais estavam acima do limite desejado com exceção da CAF que quase chegava ao limite, o mesmo aconteceu com ocasião da coleta do Lote 2, no mês de junho, a temperatura estava dentro do estipulado pelo fabricante, mais a umidade ultrapassando ou quase no limite.

Em relação ao armazenamento dos medicamentos, somente na CAF os medicamentos estavam dispostos em prateleiras, afastados do chão e das paredes, nos outros locais estavam em gavetas de armários, ou em sacos plásticos dentro de caixas de papelão, encostados na parede, ou próximos do chão.

Somente a CAF conta com profissionais farmacêuticos, porém apresentou as mesmas deficiências dos outros locais no que se refere ao monitoramento dos fatores ambientais pela ausência de equipamento para fazer as verificações da temperatura e umidade, com a conseqüente falta de registros.

O estado do Amapá é uma região de valores extremos de temperatura e umidade e, sabendo-se que os medicamentos antimaláricos assim como qualquer outro fármaco, podem ser afetados por estas condições extrínsecas, é necessário que estes parâmetros sejam controlados corretamente mantendo as condições estipuladas pelo fabricante para garantir a eficiência do medicamento de maneira a exercer a farmacovigilância.

Ao exame visual os comprimidos de difosfato de cloroquina estavam acondicionados em embalagem de blister de papel branco, revestidas internamente por um filme de plástico, cada embalagem contendo 10 comprimidos redondos, de cor branca e superfície lisa.

Em relação à análise de rotulagem; trata-se de produto fabricado para o Ministério da Saúde, pelo que devem obedecer à norma vigente: Resolução RDC 21 de 28 de março de 2012/Anvisa.

Verificou-se que na análise do rótulo da embalagem do medicamento, que eles seguem o modelo antigo a esta norma, são embalagens primárias sem data de



fabricação, provavelmente com fabricação anterior à publicação desta Resolução e a seu prazo de adequação. Por se tratar de uma análise de orientação, se recomenda que o produto deve adequar a rotulagem ao previsto na norma conforme estabelece o manual de identidade visual para medicamentos para o Ministério da Saúde.

No teste de Determinação de peso, Tabela 11, o peso médio encontrado ficou em torno de 434,23mg e 433,95 mg para o lote 1 e lote 2 respectivamente, com variação individual, em torno da média, muito pequena, tendo o lote 1 uma variação mínima de -0,875% e uma variação máxima de 1,05% , o lote 2 apresentou uma variação mínima de -1,3% e uma variação máxima de 1,15%, o que demonstra homogeneidade dos lotes analisados, já que conforme a Tabela 6, o limite de variação para comprimidos não revestidos de 250 mg ou mais é de  $\pm 5\%$ .

**Tabela 11** – Determinação de peso nos comprimidos de cloroquina

Lote	Amostra	Peso médio	Desvio padrão	Var. Máx. (%)	Varição mínima%
1	CAF	432,23	3,23	1,1	-1,6
	Itaubal	434,40	1,62	0,7	-0,7
	Pracuuba	434,96	2,47	1,7	-0,8
	Amapá	435,33	1,18	0,7	-0,4
	<b>Media</b>	<b>434,23</b>	<b>2,13</b>	<b>1,05%</b>	<b>-0,875</b>
2	CAF	432,98	2,75	0,9	-1,4
	Itaubal	433,71	3,65	1,3	-1,5
	Pracuuba	432,43	2,81	1,2	-1,1
	Amapá	436,68	2,87	1,2	-1,1
	<b>Média</b>	<b>433,95</b>	<b>3,02</b>	<b>1,15</b>	<b>- 1,3</b>

Fonte: A autora (2013)

Os testes de dissolução das amostras de difosfato de cloroquina, obedeceram aos critérios da primeira etapa mostrados no Quadro 1 em que foi necessário utilizar somente 6 (seis) comprimidos, para cada amostra, o valor mínimo de princípio ativo liberado em 45 minutos, para cada uma das unidades não poderia ser menor que 80% ou seja ( $Q+5\%$ ), onde  $Q=75\%$ , conforme o teste de dissolução do produto no Anexo A, e todas as unidades testadas apresentaram valores de liberação do princípio ativo superiores a 80%, conforme Tabela 12, em que os valores

encontrados para o lote 1 foram entre  $104,3 \pm 1\%$  a  $106,0 \pm 1,0\%$  e para o lote 2 de  $101,8 \pm 1,0\%$  a  $103,0 \pm 1,9\%$ .

**Tabela 12** – Resultados obtidos nos testes de Dissolução realizados em comprimidos de difosfato de cloroquina.

Lote	Município (Posto do PNCM)	Valor mínimo esperado na primeira Etapa (Q+5%)	Valor encontrado (%)
1	Amapá	80%	$104,3 \pm 1,0 \%$
	Itaubal		$105,8 \pm 0,8 \%$
	Pracuuba		$106,0 \pm 1,0\%$
	CAF		$105,0 \pm 0,8\%$
2	Amapá		$103,0 \pm 1,2\%$
	Itaubal		$103,0 \pm 0,4\%$
	Pracuuba		$101,8 \pm 1,0\%$
	CAF		$103,0 \pm 1,9\%$

A comparação das percentagens liberadas do fármaco não mostrou diferença significativa entre os valores encontrados com a amostra da CAF em ambos os lotes. Os valores de liberação do princípio ativo encontrados no teste de dissolução, estão dentro da faixa de aceitação requerida para o produto, estes valores devem ser atribuídos à variação natural dos lotes de comprimidos analisados, desta maneira não foi possível realizar uma correta correlação entre as percentagens de liberação do fármaco e as condições de armazenamento.

Em relação às análises de doseamento em ambos os lotes, os valores encontrados para as análises de teor, Tabela 12, não seguem o mesmo critério de avaliação seguido na dissolução, uma vez que o Lote 1 apresentou os valores de  $101,7 \pm 0,2\%$  para a CAF; o Amapá:  $104,3 \pm 2,2\%$  Pracuuba:  $105,5 \pm 1,7\%$  e Itaubal:  $107,1 \pm 1,4\%$ ; o Lote 2 apresentou os seguintes resultados  $94,6 \pm 1,9\%$  para o Amapá; Itaubal:  $95,8 \pm 0,1\%$ ; Pracuuba:  $105,4 \pm 0,0\%$ ; e a CAF:  $107,5 \pm 0,6\%$ . Pode-se observar que Pracuuba manteve o mesmo teor para os dois lotes analisados, já o teor da CAF teve um acréscimo no lote 2, neste último lote os municípios de Itaubal e Amapá tiveram o teor diminuído, analisando a Tabela 10, pode-se observar que a percentagem de umidade em ambos os municípios teve um aumento de aproximadamente de 10%, Embora Pracuuba manteve os valores,

também a umidade foi a mais alta de todas, acima de 80%. Os resultados da dissolução não acompanham exatamente os de teor, deve-se ter em conta que na dissolução cada comprimido é avaliado individualmente, já no teor é realizado um pool de 20 comprimidos.

**TABELA 13** – Resultados obtidos nos testes de Doseamento realizados em comprimidos de difosfato de cloroquina.

Lote	Município (Posto PNCM) do	Valor esperado	Valor encontrado (%)
1	Amapá	Mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ (difosfato de cloroquina).	$104,3 \pm 2,2\%$
	Itaubal		$107,1 \pm 1,4\%$
	Pracuuba		$105,5 \pm 1,7\%$
	CAF		$101,7 \pm 0,2\%$
2	Amapá		$94,6 \pm 1,9\%$
	Itaubal		$95,8 \pm 0,1\%$
	Pracuuba		$105,4 \pm 0,0\%$
	CAF		$107,5 \pm 0,6\%$

Não foram encontradas diferenças que possam causar agravos nos resultados apresentados pelas amostras de difosfato de cloroquina comprimidos armazenados na CAF e nos municípios avaliados, uma vez que todas as amostras se encontram dentro da faixa de teor exigida pela monografia do produto, ou seja, deve conter no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  (difosfato de cloroquina).

Para a Uniformidade de Dose Unitária, foi realizado o método da Uniformidade de Conteúdo (UC), Anexo B, com valores de aceitação (VA) de 4,02 e 4,67 para os lotes 1 e 2 respectivamente, ambos valores são menores que o valor de  $L1=15$  que o valor limite máximo, pelo que o produto cumpre o teste de uniformidade de dose, conforme a Tabela 14.

**TABELA 14** - Resultados da Uniformidade de Dose Unitária pelo Método de variação de peso em comprimidos de difosfato de cloroquina

Comprimidos de difosfato de cloroquina 150 mg.		
Lote	VA	Teor
1	VA = 4,02	99,8%±1,2
2	VA = 4,67	100,8%±1,4

FONTE: A autora (2013).

Conforme a Tabela 9, os valores de aceitação encontrados: 4,02 e 4,67 para os lotes 1 e 2 respectivamente são menores que L1, onde  $L1=15$ , pelo que o produto cumpre o teste de Uniformidade Unitária.

Em estudos realizados em outros países (Nogueira, 2008) foi observada a redução da porcentagem de liberação do princípio ativo no teste de dissolução de comprimidos contendo cloroquina armazenados em condições tropicais simuladas (40 °C e 75% de umidade relativa). Também foi observada a redução no teor de cloroquina em comprimidos após 540 dias de permanência em condições reais de armazenagem. Consideramos que a não ocorrência destes problemas com os comprimidos de difosfato de cloroquina avaliados no presente trabalho deve-se à possível robustez do produto, já que o produto estava próximo de seu vencimento; à presença do filme como proteção à umidade na embalagem primária que não permitiu que a elevada umidade dos ambientes avaliados tivesse a influência prejudicial esperada na dissolução e teor especialmente.

Em relação à armazenagem dos medicamentos, conforme citado por Pribluda, este é um problema global que prejudica à população mais carente, se faz necessário a farmacovigilância de maneira eficiente de parte dos profissionais da saúde inerentes a esta área a fim de cumprir sua função como atalaias que salvaguardam a saúde do povo e informando às autoridades competentes para tomarem as medidas necessárias para sua solução.

## 6 CONCLUSÃO

Através da pesquisa realizada obtivemos resultados, que comparados com o trabalho realizado por Nogueira (2007) levam à conclusão que não houve relativamente mudanças no que se refere as condições de armazenagem dos medicamentos antimaláricos na região amazônica, o que indica ausência de inspeção por parte das autoridades. Este trabalho que faz parte da portaria 2797-2012 do Ministério da Saúde tem permitido detectar estes buracos que podem ser saneados, através de uma assessoria técnica pontual, tendo em vista os grandes esforços e investimentos por parte do Programa Nacional da Malária no que tange ao suprimento dos fármacos, mas não alcança as metas desejadas porque existem instalações inadequadas que não garantem a conservação dos mesmos. Além disso tendo em conta que a malária não deve ser tratada como um simples curativo, tendo em vista que se trata de uma doença infecciosa, um flagelo da humanidade, e deve ser tratada com mais seriedade, no sentido de ser acompanhada pelo profissional médico e não deixar o tratamento em mãos de pessoas que apenas foram treinadas para o diagnóstico.

Apesar das deficiências de armazenagem que foram devidamente comprovadas, as amostras de comprimidos de difosfato de cloroquina não apresentaram problemas de qualidade, nos testes físico-químicos realizados mesmo após os três meses de permanência nos municípios, mostrando robustez do produto.

Em relação á embalagem primária do fármaco seria importante que o fabricante identifica-se individualmente cada comprimido do fármaco, como já existem outros fármacos no mercado, a fim de evitar erros na medicação.

A relevância deste trabalho radica no importante papel que desempenham os Laboratórios Centrais de Saúde Pública exercendo Vigilância Sanitária através da farmacovigilância e contribuindo assim na saúde da população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACTA MEDICA ANGOLANA. v9, n1, 1993. Propriedades farmacocinéticas: Eliminação. Litotipo,Lda, Luanda. Disponível em:;<http://www.institutocamoes.pt/glossario/textos/medicina/HTM/tratamentocurativo.html>>Acessado em 22.06.2013

BARBOSA, L.M; SOUTO,R.M. Aspectos ecológicos de Anopheles (Nyssorhyncus) darlingi Root 1926 e Anopheles (Nyssorhyncus) marajoara Galvão e Damasceno 1942 (Diptera: Culicidae) nos bairros Marabaixo I e Zerão, Macapá, Amapá, Brasil. Biota Amazônia (ISSN 2179 -5746) Macapá, v.1, n. 1, p. 19-25, 2011.

BRAGA, E.M; FONTES,C.J. *Plasmodium*-malária. In: NEVES, D.P. *Parasitologia humana*. 10 ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 128-146.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária- Série A. Normas e Manuais Técnicos.Brasília.2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Guia de Bolso. 7. ed. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Série B. textos básicos. Brasília-DF. 2008. Disponível em < [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicações/doencas\\_infecciosas\\_guia de \\_bolso\\_7ed-2008.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicações/doencas_infecciosas_guia_de_bolso_7ed-2008.pdf).

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Série A Normas e Manuais Técnicos. Brasília-DF. 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional Rename. 2. ed. Série B. Textos Básicos de Saúde, Brasília, DF. 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional Rename. 2. ed. Série B. Textos Básicos de Saúde, Brasília, DF. 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Núcleo de Comunicação. Clipping SVS, p20. Brasília, 2012. Disponível em < <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/030405112012.pdf>> Acesso em 25.07.2013.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da malária no Brasil. Situação epidemiológica da malária no Brasília, 2000 a 2011. v44, n1. 2013.

CABRAL, A.M. Anotações em farmacologia clínica: fármacos antiprotozoários, cap.25. Disponível em <farmacologia.dominiotemporario.com/cap\_25\_-\_Farmacos\_antiproto> Acesso em 22.06.2013.

CAMARGO, E. P. Doenças Tropicais: Estudos Avançados. vol.22, n.64, pp. 95-110. 2008. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300007> Acesso em 18.02.2013.

Chave Dicotômica Entomológica- Classificação e Principais Espécies de importância sanitária. P. 58-92

CORREA, J.V. Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz. São Paulo. 2003. TESE (Mestre em Ciências Farmacêuticas) Universidade de São Paulo.

COUTO, A.A., CALVOSA, V.S; LIMA, J.E, SOUZA, J.M. evolução da 1990. Resistência in vitro do Plasmodium falciparum a antimaláricos em área de prospecção de ouro no estado do Amapá, entre 1983 e revista da sociedade brasileira de medicina tropical 26(4):215-220, out-dez, 1993

ESTADÃO a; Disponível em <<http://www.estadao.com.br/noticias/vidae,malaria-impoe-toque-de-recolher-no-peru,795043,0.htm> > acessado em 16.09.13 às 22horas.

ESTADÃO b. Disponível em <[http://www.boliviavt.bo/noticias/sociedad/25-042013/desde\\_el\\_2000\\_en\\_bolivia\\_la\\_malaria\\_se\\_redujo\\_en\\_60\\_3a46dda0e1c65e32143c62f51111a071.htm](http://www.boliviavt.bo/noticias/sociedad/25-042013/desde_el_2000_en_bolivia_la_malaria_se_redujo_en_60_3a46dda0e1c65e32143c62f51111a071.htm) > Acessado em: 16.09.13 às 22h15

EVANS, Lawrence. III. et al. Malaria Journal 2012, 11:203 <http://www.malariajournal.com/content/11/1/203>

FARMACOPEIA Brasileira, 5. ed. v. 1 – Métodos Gerais. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa/ Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz. Brasília. 2010(a). p.61.

FARMACOPEIA Brasileira, 5. ed. v. 1 – Métodos Gerais. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa/ Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz. Brasília, 2010(b). p. 71.

FARMACOPEIA Brasileira, 5. ed. v. 2 – Monografias. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa/ Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz. Brasília, 2010©. p. 908.

FARMACOPEIA Brasileira, 5ª ed. V. 1 – Métodos Gerais. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa/ Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz. Brasília, 2010(d). p. 73-76.

FINKEL, R; CABEDDU,L; CLARK,M. Farmacologia ilustrada. 4. ed. Porto Alegre: Artemed. 2010. 425-422p

FOLEY, M., L. TILLEY. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. *International Journal for Parasitology* , 27: 231–240, 1997.

FOYE, W. O., LEMKE, T. L., WILLIAMS, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry*. 4. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 948-959.

GIL, E.S. *Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos*. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks , 2010, p.363-365.

GOMES, M.M. Monitoramento da Concentração plasmática da quinina e da mefloquina em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum* no estado do Amapá-Brasil. Belém, 2006. Dissertação (Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará.

GUZMÁN, V., CARMONA-FONSECA, J. El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos. *Revista Panamericana Salud publica*. 19: 9-22, 2006.

HOLMBERG, M. F., BERGQVIST, Y., TERMOND, E., NYBERG, B.D. The single dose kinetics of chloroquine and its major metabolite desethylchloroquine in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 26: 521-30, 1984. Disponível em: <[http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/6610555/The\\_single\\_dose\\_kinetics\\_of\\_chloroquine\\_and\\_its\\_major\\_metabolite\\_desethylchloroquine\\_in\\_healthy\\_s](http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/6610555/The_single_dose_kinetics_of_chloroquine_and_its_major_metabolite_desethylchloroquine_in_healthy_subjects_) subjects\_> Acesso em: 12.03.2013

MESQUITA, T.J Avaliação da Terapêutica da malária por *Plasmodium Vivax*: Perfil cinético da cloroquina e primaquina. Belém, 2011. Tese (Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará.

NOGUEIRA, D.R. Um estudo antropológico sobre adoecer de malária na comunidade do Livramento-Amazonas. Manaus. 2010. TESE (Mestre em antropologia Social) programa de Pós-Graduação em antropologia Social, Universidade Federal do Amazonas.

NOGUEIRA, F. A. Avaliação pontual da qualidade de antimaláricos no sistema único de saúde- SUS. Belo Horizonte. 2007. TESE (em Ciências Farmacêuticas) Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais.

NOGUEIRA, Fernando. A. et.al, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(5): 582-586, set-out.2011.

PDAMED. Guia Digital de Doenças Infecciosas e Parasitárias 2006. Brasil, 2006. Disponível em: <[http://www. Pdamed.com.br/doinfpar/pdamed\\_000.php](http://www.Pdamed.com.br/doinfpar/pdamed_000.php)>. Acesso em 15.02.2013.

PRIBLUDA, Victor. S. et al. *Malaria Journal* 2012, 11:202 <http://www.malariajournal.com/content/11/1/202>



RACHOU, R.G. Anofelinos no Brasil: comportamento das espécies vetores da malária. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais* 10: 145-181,1958.

RODRIGUES, Luciana. D. *et.al.* Métodos diagnósticos para retinopatia induzida pelo difosfato de cloroquina nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Oftalmol.* 72(3): 313-20 São Paulo, 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abo/v72n3/v72n3a07.pdf>> Acesso em: 2.7.2013.

SUDAM, 2014 Disponível em: < <http://www.sudam.gov.br/amazonia-legal>>. Acessado em 15.04.14.

TAVARES, L.C. *Revista Pharmacia Brasileira.* Março-abril. 2009. p.13 Planejamento e Desenvolvimento de Novos Fármacos. Disponível em: [www.cff.org.br/...mas/geral/revista/pdf/70/011a016](http://www.cff.org.br/...mas/geral/revista/pdf/70/011a016). Acessado em 21.06.2013.

TEOFILO, V.H. Estudo da resistência aos antimaláricos sulfadoxina e pirimetamina e *Plasmodium falciparum* nas ilhas de São Tomé e Príncipe: origem das mutantes pontuais nos genes dhfr e dhps. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente) Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa. 2008.

THE MERCK Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14. ed. Rahway: Merck Co., 2006. 2564 p.

VALE, N; MOREIRA, R; GOMES. Quimioterapia da malária um século no desenvolvimento de antimaláricos. Disponível em: <[spq.pt/boletim/docs/boletim SPQ\\_099\\_057\\_09.pdf](http://spq.pt/boletim/docs/boletim_SPQ_099_057_09.pdf)> Acessado em 29.06.2013.

WANNMACHER,L; KUCHENBECKER,R. fármacos utilizados em infecção: evidências farmacológicas. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/infeccao.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/infeccao.htm)> Acesso em: 02/07/2013.

WINSTANLEY, P. Modern chemotherapeutic options for malaria. *The Lancet Infectious Diseases*, London, v.1,. p. 242-250, 2001.

## ANEXO A – MONOGRAFIA DO DIFOSFATO DE CLOROQUINA

**DIFOSFATO DE CLOROQUINA COMPRIMIDOS** (conforme FB. 5. ed. 2010. p. 908.)

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina para funil de separação e dissolver em 10 mL de água. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio. Combinar os extratos orgânicos, lavar com água, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar até *secura*. O espectro de absorção no infravermelho **(5.2.14)** do resíduo, dissolvido em 2 mL de clorofórmio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de cloroquina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 70 mL de água, deixar em ultrassom por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente (usar essa solução, também, nos testes **B.** e **C.** de *Identificação*). Filtrar. Diluir, sucessivamente, com água até concentração de 0,001% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta **(5.2.14)**, na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução resultante exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de difosfato de cloroquina SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 343 nm e 329 nm está compreendida entre 1,00 e 1,15.

**C.** Acrescentar 5 mL de ácido pícrico SR1 à 20 mL da primeira solução obtida no teste **B.** de *Identificação*. Forma-se precipitado amarelo. Filtrar e lavar o precipitado com água até que a última água de lavagem seja incolor. Secar sobre sílica-gel. O resíduo obtido funde entre 205 °C e 210 °C.

**D.** A solução obtida no teste **B.** de *Identificação* responde às reações do íon fosfato **(5.3.1.1)**.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 343 nm.

**(5.2.14)**, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de difosfato de cloroquina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,5 g de difosfato de cloroquina em 20 mL de hidróxido de sódio *M*. Transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL e extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar em banho-maria até o volume de 10 mL. Acrescentar 40 mL de anidrido acético e titular com

ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 25,794 mg de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,8 g de difosfato de cloroquina para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 100 mL de água. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Filtrar, descartando os primeiros 50 mL do filtrado. Transferir 50 mL do filtrado para funil de separação e acrescentar 5 mL de hidróxido de amônio 6 M. Agitar e extrair com cinco porções de 25 mL de clorofórmio.

Reunir os extratos clorofórmicos e lavar com 10 mL de água. Lavar a fase aquosa com 10 mL de clorofórmio. Evaporar os extratos clorofórmicos combinados em banho-maria até o volume de 10 mL. Adicionar 50 mL de ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e continuar a evaporar até que o odor do clorofórmio não seja mais perceptível. Transferir a solução resultante para balão volumétrico de 200 mL, lavando as paredes do frasco com ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico a 0,1% (v/v), até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando ácido clorídrico a 0,1% (v/v) como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 343 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

Embalagem e armazenamento

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura controlada.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ANEXO B – UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

### UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS (conforme FB. 5. ed. V.1. 2010. p. 73-75.)

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto.

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso (VP) e Uniformidade de Conteúdo (UC). A aplicação de cada método considerando a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco é apresentada no (Quadro 1)

**QUADRO 1:** Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) e variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e % do Princípio Ativo	
			$\geq 25\text{mg}$ ou $\geq 25\%$	$\leq 25\text{m}$ ou $\leq 25\%$
Comprimidos	Não revestido		VP	UC
	Revestido	Filme	VP	UC
		Outro	UC	UC
Cápsula	Dura		VP	UC
	Mole	Suspensão, Emulsão ou Gel Solução	UC  VP	UC  VP

### **Uniformidade de Conteúdo:**

O método de *Uniformidade de Conteúdo* para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. O método de *Uniformidade de Conteúdo* pode ser aplicado em todos os casos.

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de uniformidade de conteúdo separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. Quando a quantidade de componente ativo de uma dose unitária for diferente do especificado no doseamento, fazer os ajustes de diluição das soluções e/ou o volume das alíquotas de modo a obter a concentração do componente ativo na solução final semelhante à do doseamento. No caso de doseamento por titulação, utilizar titulante com concentração diferente, se necessário, para consumo de volume adequado de titulante.

Considerar qualquer modificação das diluições para efetuar os cálculos.

Quando houver procedimento especial para o teste de uniformidade de conteúdo na monografia individual, fazer a correção necessária dos resultados obtidos conforme descrito a seguir.

1. Pesar quantidade de unidades do produto suficiente para efetuar o doseamento e o procedimento especial do teste de uniformidade de conteúdo apresentados na monografia individual. Reduzir os comprimidos a pó fino (ou misturar os conteúdos das cápsulas, soluções, suspensões, emulsões, géis ou sólidos em recipientes para dose única) para obter mistura homogênea. Se não for possível obter mistura homogênea desta forma, usar solventes apropriados ou outros procedimentos para obter solução contendo o fármaco. Empregar alíquotas apropriadas desta solução para os ensaios especificados.
2. Analisar, separadamente, porções da amostra, medidas com precisão, conforme o procedimento indicado para o doseamento ( $D$ ) e o procedimento especial indicado para uniformidade de conteúdo ( $E$ ), descritos na monografia individual.
3. Calcular a quantidade de fármaco por peso médio utilizando os resultados obtidos pelo procedimento de doseamento ( $D$ ) e pelo procedimento especial ( $E$ ).
4. Calcular o fator de correção ( $F$ ) segundo a equação:

$$F = D/E$$

em que:

$D$  = quantidade do componente ativo por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo procedimento de doseamento;

$E$  = quantidade do componente ativo por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo procedimento especial.

Se  $(100|D - E|)/D$  for superior a 10, não é válido o uso de  $F$ .

1. Se  $F$  estiver entre 0,970 e 1,030, não há necessidade de correção.

2. A correção será aplicada quando o valor de  $F$  estiver entre 0,900 e 0,970 e entre 1,030 e 1,100 e deve ser efetuada calculando-se a quantidade do fármaco em cada unidade, multiplicando-se as quantidades obtidas no procedimento especial pelo fator de correção  $F$ .

### **Variação de Peso**

O método de *Variação de peso* pode ser aplicado às seguintes formas farmacêuticas:

1. Soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles;

2. Sólidos (incluindo pós, grânulos e sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única que não contêm outras substâncias adicionadas, sejam elas ativas ou inativas;

3. Sólidos (incluindo sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única, contendo ou não substâncias ativas ou inativas adicionadas, que tenham sido preparados a partir de soluções homogêneas liofilizadas nos recipientes finais, e sejam rotulados de modo a indicar este modo de preparação;

4. Cápsulas duras, comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula, exceto que a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de *Uniformidade de Conteúdo*.

O método de *Uniformidade de Conteúdo* é exigido para todas as formas farmacêuticas que não atendem às condições especificadas para aplicação do método de *Variação de peso*.

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de uniformidade de conteúdo separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. Quando a quantidade de componente ativo de uma dose unitária for diferente do especificado no doseamento, fazer os ajustes de diluição das soluções e/ou o volume das alíquotas de modo a obter a concentração do componente ativo na solução final semelhante à do doseamento. No caso de doseamento por titulação, utilizar titulante com concentração diferente, se necessário, para consumo de volume adequado de titulante.

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas ( $x_i$ ) são calculadas segundo a equação:

$$x_i = p_i \times A/P$$

em que

$p_i$  = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

$A$  = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

$P$  = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

### **Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme**

Pesar, exatamente e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimar a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressar os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Calcular o *Valor de Aceitação (VA)*



## **Valor de Aceitação para Variação de Peso**

Calcular o *Valor de Aceitação* conforme descrito em *Valor de Aceitação para Uniformidade de Conteúdo*, exceto que as quantidades individuais de componente ativo nas unidades são substituídas pelas quantidades individuais estimadas.

## **CRITÉRIOS**

Aplicar os critérios a seguir, tanto para *Uniformidade de Conteúdo* como para *Variação de peso*, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

### **Formas farmacêuticas sólidas e líquidas**

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação* calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que  $L1$ . Se o *Valor de Aceitação* for maior que  $L1$ , testar mais 20 unidades e calcular o *Valor de Aceitação*. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação* final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que  $L1$  e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 \times 0,01)M$ . A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual,  $L1$  é 15,0 e  $L2$  é 25,0.

**ANEXO C - Resolução - RDC Nº 21, DE 28 de março de 2012**

Institui o Manual de Identidade Visual de Medicamentos do Ministério da Saúde e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 17 de janeiro de 2012, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Os rótulos das embalagens dos medicamentos com destinação institucional e dedicado ao Ministério da Saúde para distribuição através de programas de saúde pública devem obedecer à identificação padronizada e descrita no Manual de Identificação Visual para Embalagens de Medicamentos, em Anexo a esta Resolução.

Parágrafo único. O cumprimento ao disposto no Manual não exime as empresas do cumprimento dos dispositivos constantes em norma específica sobre rotulagem de medicamentos.

Art. 2º Os rótulos das embalagens dos medicamentos com destinação institucional e dedicados ao Ministério da Saúde devem ser adequados à nova identidade visual, notificados e disponibilizados nos novos lotes fabricados em até 180 (cento e oitenta) dias a partir da publicação desta Resolução, independentemente de prévia manifestação da ANVISA.

§ 1º Os novos rótulos deverão contemplar informações em conformidade com os últimos rótulos aprovados no registro, pós-registro ou renovação dos medicamentos.

§ 2º As notificações de adequação das rotulagens serão verificadas durante a análise de pós registro e renovações de registro, momento no qual poderão ser

feitas exigências caso a rotulagem não se enquadre no estabelecido nesta Resolução.

Art. 3º Fica revogada a Resolução - RDC nº 168, de 10 de junho de 2002.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

- [Clique aqui para ver os anexos](#)

Texto:por:Carlos Augusto Moura

Fonte: Imprensa/Anvisa e D.O.U

**ANEXO D: REGISTRO FOTOGRAFICO**

FIGURA 8A Posto de Notificação PNCM – Município de Pracuuba



FONTE: BARBOSA (2013).

FIGURA 8B Vista Frontal do Posto de Notificação da malária-Pracuuba



FONTE: BARBOSA (2013).

FIGURA 8C Vista Lateral do Posto de Notificação da malária-Pracuuba



FONTE: BARBOSA (2013).

FIGURA 8D Vista Posterior do Posto de Notificação da malária-Pracuuba



FONTE: BARBOSA (2013).

FIGURA 8E - Vista interna do Posto de Notificação da malária-Pracuuba



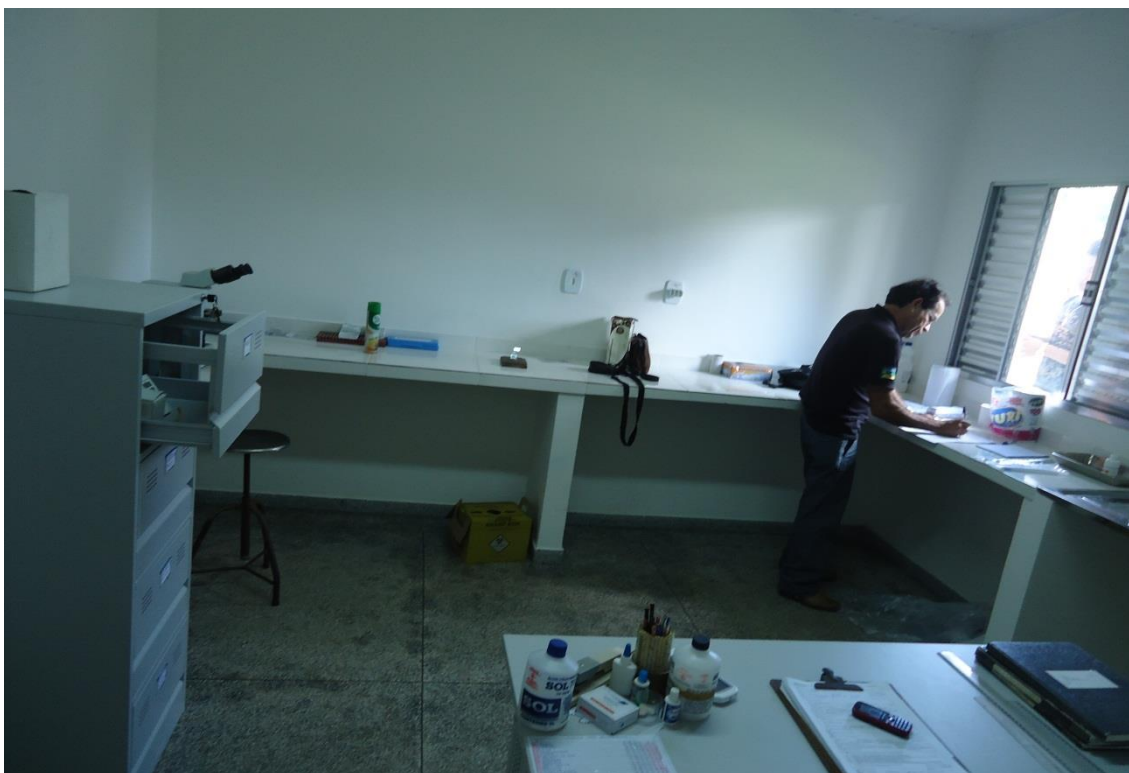
FONTE: BARBOSA (2013).

FIGURA 9A – Vista Interna do Posto de Notificação Malária – Município de Pracuuba



FONTE BARBOSA (2013).

FIGURA 9B– Vista Interna Unidade Básica de Saúde (UBS) - Amapá



FONTE: BARBOSA ( 2013)

FIGURA 9C – Vista Interna Unidade Básica de Saúde (UBS) - Amapá



FONTE: BARBOSA (2013)

FIGURA 9D – Armário de conservação dos medicamentos - (UBS) de Amapá



FONTE: BARBOSA (2013)

FIGURA 10A – Vista Interna Unidade Básica de Saúde (UBS) - Amapá



FONTE: BARBOSA (2013)

FIGURA 10B – Almojarifado da Unidade Básica de Saúde Itauba.





FONTE: BARBOSA (2013)

FIGURA 10C — Almoxarifado da Unidade Básica de Saúde Itaubal



FONTE: BARBOSA (2013)

FIGURA 10D – Farmácia Unidade Básica do município de Itaubal.



FONTE: BARBOSA (2013)

## APÊNDICE

APENDICE A - Condições de Armazenamento dos medicamentos antimaláricos nos Postos de Notificação visitados e na Central de Abastecimento Farmacêutico

QUESTIONÁRIO

Questionário	POSTOS DE NOTIFICAÇÃO DO PNCM			Almoxarifado
	Amapá	Itaubal	Pracuuba	CAF
<b>Técnico responsável pela conservação dos medicamentos</b>	microscopista 1 ano	Microscopista	Microscopista 6 meses	Farmacêutico
<b>Capacitação quanto a armazenamento e outros cuidados com medicamentos</b>	Não	Sim	Não	Sim
<b>n.º de casos de malária em 2013</b>	12 (todos de fora)	02 (de fora)	04	Não se aplica
<b>Plasmodium</b>	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i>	Não se aplica
<b>Sala climatizada</b>	Não	Não	Não	Não
<b>Existe controle da T° e umidade?</b>	Não	Não	Não	Não
<b>Os medicamentos estão armazenados ao abrigo da luz solar direta?</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Os medicamentos estão armazenados afastados do piso e paredes</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>Os medicamentos estão armazenados em prateleiras</b>	Não	Não	Não	Sim
<b>Existe controle do estoque?</b>	Sim	Sim	Sim	Sim

FONTE: Adaptado de NOGUEIRA (2007)