

ESTUDO DESCRITIVO DA DIVISÃO DE COMPRIMIDOS DE VARFARINA EM UMA CLÍNICA DE ANTICOAGULAÇÃO

Data de submissão: 02/01/2025

Data de aceite: 13/01/2025

Hannah Cardoso Barbosa

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9492350224526474>

Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

Marcus Fernando da Silva Praxedes

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

Adriano Max Moreira Reis

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4412547750108123>

RESUMO: A varfarina é um anticoagulante oral de grande relevância na prática clínica para a prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas, mas que apresenta índice terapêutico estreito. Assim, pequenas variações de dose podem ocasionar em desfechos de intoxicação ou dose sub-terapêutica. No tratamento com este anticoagulante, regimes posológicos individualizados são amplamente empregados e para cumprimento de tais posologias, se faz necessário o fracionamento da forma farmacêutica para ajuste de dose por meio da divisão de comprimidos. A divisão de comprimidos

é atividade que propicia flexibilidade de doses e redução de custos. Contudo pode resultar em uma administração de dose incorreta devido à divisão desigual e existência de resíduos do fármaco, o que podem representar um risco significativo se o medicamento for de índice terapêutico estreito. O presente estudo descreve esquemas de administração de varfarina e frequência de divisibilidade de comprimidos por pacientes em tratamento em uma clínica de anticoagulação. A divisibilidade dos comprimidos orientada por prescrição médica foi observada em 93% dos pacientes em uso de varfarina. A inclusão de comprimidos de 2,5 mg de varfarina na relação de medicamentos do componente básico do Sistema Único de Saúde reduziria a necessidade de divisibilidade, além de reduzir a complexidade do processo de administração, garantindo-se maior exatidão de dose e, indiretamente, incentivando a adesão devido à facilidade de utilização. Não há estudos até o presente momento que avaliem o impacto clínico do regime posológico contendo comprimidos divididos de varfarina sódica. Assim, nenhuma conclusão sobre o impacto clínico para este agente pode ser feita.

PALAVRAS-CHAVE: varfarina, divisibilidade de comprimidos, índice terapêutico.

DESCRIPTIVE STUDY OF WARFARIN TABLET SPLITTING IN AN ANTICOAGULATION CLINIC

ABSTRACT: Warfarin is an oral anticoagulant of great importance in clinical practice for the prevention and treatment of thromboembolic disorders, which has a narrow therapeutic index. Accordingly, small variations in its dose may result in poisoning outcomes or sub-therapeutic dose. Individualized dosing regimens are widely used in the treatment with this anticoagulant. In order to comply with such doses, it is necessary the fractionation of the dosage form for dose adjustment by tablet-splitting. Tablet-splitting is an activity that provides dosage flexibility and cost reduction. However, it can result in incorrect dose administration due to unequal distribution and the presence of drug residues, which can pose a significant risk if the drug is one from a narrow therapeutic index. This is a descriptive study of the administration schemes of warfarin and the frequency of tablet-splitting for patients undergoing treatment in anticoagulation clinic. The divisibility of the tablets determined by prescription was observed in 93% of patients on warfarin use. The inclusion of tablets of 2.5 mg of warfarin in the basic medication catalogue from the Brazilian Unified Health System reduces the need for splitting, besides reducing the complexity of its administration process, therefore ensuring greater dose accuracy and indirectly encouraging compliance due to ease of use. There are no studies to date evaluating the clinical impact of the dosing regimen of tablets of split warfarin sodium. Thus, any conclusion about the clinical impact for this agent can be done so far.

KEYWORDS: warfarin, tablet-splitting, therapeutic index.

INTRODUÇÃO

A varfarina é um anticoagulante antagonista da vitamina K, representante da classe de cumarínicos, utilizada no tratamento e prevenção de trombose, no tratamento da fibrilação atrial crônica, válvulas mecânicas, embolismo pulmonar e cardiomiopatia dilatada.

A varfarina é considerada um medicamento de alto risco devido ao seu estreito intervalo terapêutico e risco elevado para ocorrência de reações adversas. Quanto à sua toxicidade, destaca-se como principal exposição o sangramento; em função da exacerbação do seu efeito anticoagulante.

Desta forma, é preciso cautela e precisão na dose do anticoagulante a ser administrado, para que seja uma dose segura e efetiva para o paciente. Entretanto, conseguir uma resposta terapêutica adequada de varfarina pode ser difícil, devido seu intervalo terapêutico estreito e variabilidade genética individual capaz de afetar a metabolização do medicamento em questão.

Na prática clínica, a varfarina é amplamente utilizada por via oral sob a forma farmacêutica sólida, devido a facilidade de administração e possibilidade de flexibilização das doses prescritas. Outra vantagem da apresentação sólida é a facilidade de armazenamento e transporte, quando comparada as demais formas farmacêuticas.

A dose de varfarina para adultos é variável e influenciada pelas condições clínicas de cada indivíduo podendo necessitar de constantes ajustes, tendo como parâmetro a medida da Relação Normalizada Internacional (RNI). O RNI expressa um valor de exame laboratorial do paciente, que é derivado do tempo de protrombina. Desta forma, regimes posológicos individualizados são amplamente empregados no tratamento com varfarina e para cumprimento de tais posologias, se faz necessário, fracionamento da forma farmacêutica para ajuste de dose através da divisão de comprimidos.

A divisibilidade de comprimidos é uma prática muito comum adotada pelos pacientes e cuidadores, presente nas prescrições médicas em âmbito nacional e internacional. Apesar de ser uma atividade que propicia flexibilidade de doses e redução de custos, não é uma atividade padronizada e que apresenta riscos associados principalmente em medicamentos com intervalo terapêutico estreito.

A precisão da divisão de comprimido sofre influências das características intrínsecas ao medicamento, da formulação, do processo produtivo e de características individuais do paciente, tais como: dificuldade motora, limitada visibilidade ou retardo mental que podem comprometer a divisão dos comprimidos. A divisibilidade pode resultar em imprecisões de dose, o qual pode ter um efeito direto sobre os resultados clínicos.

Os principais problemas da divisão de comprimidos com intervalo terapêutico estreito, especificamente no medicamento varfarina, deve-se aos riscos e receios quanto à variação de peso, teor de fármaco desigual e estabilidade do fármaco no comprimido dividido. Tais fatores podem estar associados a uma incerteza na precisão da dose administrada, podendo comprometer o resultado do tratamento dos pacientes cardiopatas.

Os objetivos do presente trabalho são descrever a administração de varfarina e a frequência de divisão da forma farmacêutica sólida em pacientes cardiopatas atendidos em clínica de anticoagulação.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Forma farmacêutica sólida

Na Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.), 3ª edição (1997), os comprimidos são definidos como: “preparações sólidas, contendo uma dose única de um ou mais componentes ativos, obtidas pela compressão de volumes uniformes de partículas. São destinados a administração oral”.

Para Ansel *et al.* (2007), os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas que assumem diferentes tamanhos, formas, peso, dureza, espessura e podem variar quanto as características de dissolução e desintegração. O autor descreve ainda que as formas farmacêuticas sólidas são disponíveis, para muitos fármacos, em várias dosagens, oferecendo flexibilidade para o prescritor e individualização da posologia para o paciente. Seu transporte e acondicionamento são de baixo custo e com redução de perda, além de maior estabilidade e tempo de vida útil do que as formulações líquidas.

Segundo Aulton (2005), a via de administração de medicamentos mais frequente é a via oral e dentre as variedades de formas farmacêuticas sob administração oral os comprimidos são os mais utilizados. E dentre as razões desta ampla aceitação pela população temos:

- a via oral é apropriada e segura para administração de medicamentos;
- o próprio procedimento de fabricação dos comprimidos permite uma maior precisão da concentração do fármaco;
- são de fácil manejo e podem ser obtidos com versatilidade em sua produção;
- os comprimidos podem ser produzidos em grande escala, e relativamente baixo custo;
- em comparação com as formas farmacêuticas líquidas, os comprimidos são mais adequados em termos de estabilidade química e física.

Os comprimidos podem ser classificados conforme o sistema de liberação do fármaco em três tipos distintos: liberação imediata, liberação prolongada e de liberação retardada. Resumidamente, o fármaco disponível em um comprimido de liberação imediata é liberado rapidamente após a sua administração. Estes são os comprimidos mais comuns e constituem os comprimidos desintegráveis, efervescentes, mastigáveis, sublinguais e bucais. Na formulação de liberação prolongada o fármaco é liberado de maneira lenta e com velocidade relativamente constante. Na formulação com liberação retardada o fármaco é desprendido do comprimido dentro de um tempo maior após sua administração e como exemplo desta forma tem-se o comprimido gastrorresistente (AULTON, 2005).

Alguns comprimidos são sulcados, permitindo que sejam partidos com facilidade em duas ou mais partes. Isso possibilita ao paciente ingerir doses menores, quando prescritos (ANSEL *et al.*, 2007).

Vale destacar que na prática clínica é preciso orientar aos pacientes e seus cuidadores sobre a importância de avaliar o tipo de comprimido a ser administrado, pois as formas farmacêuticas orais de liberação modificada, seja ele de liberação retardada ou prolongada, não devem sofrer ação de divisão, trituração ou serem mastigados, uma vez que resultam em comprometimento da capacidade de liberação do fármaco presente na forma farmacêutica em questão (ANSEL *et al.*, 2007).

A administração de formas de liberação modificada alteradas por trituração ou por meio do ato de divisão ocasiona uma rápida liberação do fármaco e conseqüentemente uma absorção de dose superior à indicada, expondo o indivíduo aos riscos de perda de eficácia e superdosagem como: reações adversas e intoxicação (BORJA-OLIVEIRA, 2013).

Divisibilidade de formas sólidas

A divisão de comprimidos é amplamente praticada em muitas áreas de cuidado da saúde e frequentemente recomendada por prescritores. Entre as vantagens obtidas com a divisibilidade de comprimidos destaca-se flexibilidade da dose, redução de custos e facilidade para deglutição (SANTEN *et al.*, 2002).

Fornecimento de uma dose adequada nos casos em que a titulação da dose deve ser lenta e uma diminuição gradual da dose é necessária é outra vantagem da divisibilidade de formas sólidas (TAHAINEH e GHARAIBEH, 2012).

Por outro lado, os principais problemas da divisão de comprimidos são: perda de massa devido a pulverização; dificuldade na divisão devido mau desempenho da linha de marcação do comprimido, e partes desiguais após a divisão podendo resultar em variabilidade de dose (SANTEN *et al.*, 2002).

Desde 2001 a Ph.Eur. incluiu um teste para avaliar a exatidão da divisão de comprimidos sulcados, sendo a primeira farmacopeia a fazê-lo. Prevê que as partes de um comprimido após a divisão deve cumprir com os testes de uniformidade de conteúdo ou uniformidade de massas. Desta forma é possível relacionar as linhas de pontuação com o desempenho na divisão do comprimido, sendo portando, parametros de qualidade da forma farmacêutica. Pela Ph.Eur, no requisito de friabilidade, os autores consideram que a perda de massa aceitável após a quebra é limitada a não mais que 1%.

O armazenamento de comprimidos partidos previamente pode estar sujeito a problemas de estabilidade devidos aumento de friabilidade e fragmentação, adsorção de umidade em comprimidos higroscópicos e validade alterada devido ruptura no revestimento protetor (MCDEVITT *et al.*, 1998 Apud SANTEN *et al.*, 2002, p. 142).

Como observado através do estudo de Helmy (2015) a precisão da divisão do comprimido pode sofrer influências das características do próprio comprimido como: diâmetro, espessura, tamanho, dureza, presença de sulcos e friabilidade. Além disso também sofre impacto quanto a forma com que o medicamento é dividido e dependente da destreza e habilidade da capacidade humana em realizar tal ação (MCDEVITT *et al.*, 1998 Apud ELLIOTT *et al.*, 2014, p. 755).

Quanto as características intrínsecas aos comprimidos observa-se que o design e a profundidade da linha de marcação contribui diretamente para a facilidade de quebra dos comprimidos reduzindo a variação de peso das metades obtidas. Comprimidos marcados tornam a divisão mais fácil (MULLER B.W, *et al.*,1993 Apud SANTEN *et al.*, 2002, p. 144).

Investigação da precisão de três técnicas diferentes de subdivisão de comprimidos: quebra a mão, divisor de comprimido e faca de cozinha observou-se grandes diferenças em relação a exatidão e precisão da divisão. Entre as três técnicas a separação à mão foi a única capaz de cumprir o teste de ensaio da Ph.Eur. relacionado a perda de massa. Entretanto o mesmo estudo destaca que quando os comprimidos não apresentam sulcos, o

uso de divisores facilita a divisão, comparado a técnica de quebra à mão. Como conclusão, o autor informa ainda, que as características do paciente como: funcionalidade da mão prejudicada, limitada visibilidade ou retardo mental podem comprometer a divisão de comprimidos à mão, e nestes casos os usos de divisores de comprimidos devem ser adequados a qualquer população de doentes (RIET-NALES *et al.*, 2014).

Outro estudo que avaliou métodos diferentes para divisão de comprimido foi o de Verrue *et al.* (2011) também recomenda uso de um divisor, uma vez que observou um desvio de peso menor entre os fragmentos obtidos por cortadores de comprimidos quando comparado aqueles obtidos com uma faca de cozinha ou pela técnica de divisão à mão.

Uma carta médica de New York (2012) divulga que a prática da divisão de comprimidos não é padronizada, pois os resultados variam de acordo com as características do produto e do paciente como: acuidade visual, força, destreza e capacidade cognitiva. A presença de linhas vincadas, a forma, o tamanho e a fragilidade de um medicamento podem afetar a precisão da divisão. Comprimidos grandes e que apresentam sulcos profundos em ambos os lados são os mais fáceis de dividir. E a utilização de dispositivos para a divisão torna-se uma técnica bastante útil (PFLOMM *et al.*, 2012).

Apesar das vantagens da divisão de comprimidos, Tahaineh e Gharaibeh (2012) cita que esta prática pode resultar em uma administração de dose incorreta devido à divisão desigual e existência de resíduos do fármaco, o que podem representar um risco significativo se o medicamento for de índice terapêutico estreito, embora nenhuma evidência clínica significativa negativa dos resultados pode ser encontrada na literatura médica.

Estudos sobre divisibilidade de medicamentos com índice terapêutico estreito

Em relação a divisibilidade de medicamentos de baixo índice terapêutico como a levotiroxina, existe preocupações quanto à qualidade relacionada a essa prática como: teor de fármaco desigual, variação de peso e estabilidade do fármaco no comprimido partido. Podendo impactar no desempenho do medicamento, principalmente para os de índice terapêutico estreito (SHAH *et al.*, 2010).

A divisão não homogênea de um comprimido pode resultar em flutuações significativas na dose administrada. Isso pode ser clinicamente significativo para medicamentos com intervalo terapêutico estreito, tais como varfarina ou digoxina (HABIB *et al.*, 2014).

Pequenas alterações nas doses devido a não precisão da divisão de medicamentos com índice terapêutico estreito podem apresentar impactos clínicos através de doses sub ou supraterapêutica (HELMY, 2015).

Ao dividir o medicamento varfarina sódica se faz necessário muito cuidado, conforme descrito por Hill *et al.* (2009), devido seu potencial para efeitos adversos significativos com alteração mínima da dose diária. No entanto, este mesmo estudo descreve que a avaliação diária de RNI, como monitorização da eficácia da varfarina, pode sofrer variação devido outros fatores como a interação com alimento e medicamentos, além da variação da dose diária. Por essa razão não se pode afirmar que as pequenas diferenças de teor de varfarina nos comprimidos divididos irá prever os resultados clínicos.

Um estudo de divisibilidade de comprimidos de varfarina sódica verificou que os comprimidos pesquisados apresentaram uma elevada espessura, peso, linhas de marcação profundas, resistência a fragmentação e face planas. Esse conjunto de características observadas nos comprimidos do estudo ideal para uma divisão precisa e uniforme, com pequeno grau de variabilidade de peso (TAHAINEH e GHARAIBEH, 2012).

MATERIAL E MÉTODO

Delineamento do estudo

Estudo descritivo dos esquemas de administração de varfarina e da frequência de divisibilidade da forma farmacêutica sólida por pacientes em tratamento em uma Clínica de Anticoagulação.

Essa investigação está inserida no projeto de pesquisa “Avaliação do Impacto da Implantação de Clínica de Anticoagulação na Assistência a Pacientes Chagásicos e Não Chagásicos Atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG” (MARTINS *et al.*, 2014). A pesquisa foi conduzida para avaliar a eficácia e segurança de um ambulatório de anticoagulação em um hospital público universitário de Belo Horizonte.

Os pacientes foram incluídos no estudo observando os seguintes critérios de inclusão: idade maior ou igual a 18 anos, diagnóstico de doença cardíaca definitiva com uma ou mais indicações para terapia oral de anticoagulante a longo prazo, com história de fibrilação atrial / flutter, acidente vascular cerebral/ ataque isquêmico transitório, trombose ou válvulas cardíacas mecânicas.

Os critérios de exclusão adotados foram: pacientes que estavam em terapia com femprocumona e ao mesmo tempo em tratamento com varfarina, em um período menor que 30 dias antes da avaliação.

Os dados clínicos e sociodemográficos foram recolhidos por meio de entrevista e utilizando um formulário foi planejado para fins da investigação. Os dados sociodemográficos englobaram: sexo, idade, ocupação, cor da pele autodeclarada, estado civil, renda mensal e escolaridade.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (376/09 ETIC) e foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01006486). Além disso, um consentimento informado foi obtido de todos os participantes do estudo.

Pesquisa bibliográfica

Para a realização da busca bibliográfica, buscou-se a base de dados Pubmed. Essa pesquisa foi realizada durante o período de dezembro de 2015 a fevereiro do ano de 2016. Procurou-se identificar estudos que compreendesse ao ano de publicação entre 2005 a 2015. Os idiomas dos artigos selecionados foram inglês e português. Os termos chaves utilizados através do *MESH* foram: **pharmaceutical preparations; tablets; warfarin; biopharmaceutics e narrow therapeutical and splitting**. Empregou-se os operadores booleanos *AND* e *OR*.

Processamento dos dados

Os dados coletados foram digitados em um banco de dado criado no Epidata 3.1 tendo sido realizada dupla digitação. Para fins desta investigação, utilizou-se apenas as variáveis relativas as características sociodemográficas, clínicas, farmacoterápicas e as específicas sobre a divisão de comprimidos de varfarina.

Análise estatística

A análise estatística descritiva compreendeu a determinação de frequência e proporção para variáveis categóricas, média, desvio padrão e percentil para variáveis quantitativas.

RESULTADOS

Entre os 280 pacientes incluídos no estudo 54,6% eram predominantemente do sexo feminino com média de idade 56,8 e desvio padrão de 13,1 anos.

Evidenciou-se que a média do número de medicamentos de uso crônico pelos pacientes foi 4, mediana de 6, percentil 25 e 75 de respectivamente 4 e 7 (Conforme **Tabela 1** na página seguinte).

Informações clínicas	Total (n=280)
Número medicamentos de uso crônico. Percentil 25; 50; 75.	4.0; 6.0; 7.0
Indicação para terapia de anticoagulação, n (%)	
Ataque isquêmico transitório	12 (4.3)
Fibrilação atrial ou flutter	178 (63.6)
Hipertensão pulmonar	5 (1.8)
Infarto	65 (23.2)
Trombo intracardíaco	35 (12.5)
Tromboembolismo pulmonar	8 (2.9)
Tromboembolismo sistêmico	2 (0.7)
Trombose venosa profunda	16 (5.7)
Válvula mecânica aórtica	42 (15.0)
Válvula mecânica mitral	62 (22.1)
Válvula mecânica tricúspide	1 (0.4)
Comorbidades, n(%)	
Dislipidemia	
Doença arterial coronariana	33 (11.8)
Doenças gastrointestinais	18 (6.4)
Doenças hematológicas	42 (15.0)
Desordens neuropsiquiátricas	36 (12.9)

Doença Valvar	55 (19.6)
Doença vascular periférica	8 (2.9)
Doenças osteoarticularesParte inferior do formulário	24 (8.6)
Doenças respiratórias	42 (15.0)
Doenças reumáticas	27 (9.6)
Hipertensão arterial sistêmica	168 (60.0)
Hipotireoidismo	38 (13.6)
Insuficiência cardíacaParte inferior do formulário	168 (60.0)
Disfunção hepática	6 (2.1)
Disfunção renal	55 (19.6)
Neoplasias	12 (4.3)

Tabela 1 - Características clínicas dos participantes em uso de varfarina

Fonte: MARTINS, *et al.* (2014) modificado.

As indicações mais frequentes para utilização de varfarina foram:

fibrilação atrial ou flutter (63,6%) , infarto (23,2%), prótese mecânica da válvula mitral (21,2%). A **Tabela 1** apresenta a descrição detalhadas das indicações para utilização da Varfarina.

Os 280 participantes apresentaram alta frequência de comorbidades, pois 273 (97,5%) relataram possuir uma ou mais doenças. As comorbidades mais frequentes apresentadas na **Tabela 1** foram hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e dislipidemia.

Os Medicamentos de uso crônico utilizados por pacientes com doenças cardiovasculares em tratamento com varfarina incluídos no estudo são apresentados na **Tabela 2**, destaca-se entre os medicamentos mais prevalentes: furosemida, enalapril, carvedilol, ácido acetil salicílico e digoxina.

Em relação aos medicamentos com índice terapêutico estreito identificou-se: Digoxina, carbamazepina e levotiroxina.

Medicamentos de uso crônico, n (%)	
Furosemida	131 (46.8)
Enalapril	97 (34.6)
Carvedilol	96 (34.3)
Ácido acetilsalicílico	89 (31.8)
Digoxina	87 (31.1)
Captopril	83 (29.6)
Sinvastatina	79 (28.2)
Espironolactona	70 (25.0)
Hidroclorotiazida	54 (19.3)
Amiodarona	49 (17.5)

Losartana	49 (17.5)
Propranolol	36 (12.9)
Omeprazol	34 (12.1)
Levotiroxina	32 (11.4)
Atenolol	30 (10.7)
Metformina	22 (7.9)
Anlodipina	21 (7.5)
Penicillina G	20 (7.1)
Clonazepam	13 (4.6)
Fluoxetina	13 (4.6)
Sulfato Ferroso	10 (3.6)
Metoprolol	10 (3.6)
Glibenclamida	9 (3.2)
Alopurinol	6 (2.1)
Amitriptilina	6 (2.1)
Carbamazepina	6 (2.1)
Diltiazem	6 (2.1)
Insulina	6 (2.1)
Outros*	< 6 (< 2.0)

Tabela 2 - Medicamentos de uso crônico utilizados por pacientes com doenças cardiovasculares em tratamento com varfarina

n=280

* Inclui medicamentos para doenças respiratórias, cardiovasculares, psicotrópicos, hormônios, anti-infecciosos, analgésicos sistêmicos e antineoplásicos.

Fonte: MARTINS, *et al.* (2014) modificado. Parte inferior do formulário

Durante a entrevista com os 280 pacientes foi possível obter dados referentes ao medicamento varfarina.

Quanto a aquisição do anticoagulante 57% dos participantes obtêm através do posto de saúde; 40% adquirem em farmácias e drogarias; 3% por outras formas de aquisição.

Ao avaliar a marca de varfarina utilizada verificou-se que: 37% usam Marevan®; 36% usam varfarina sódica/medicamento genérico; 19% medicamentos similares; 4% utilizam outras marcas, 3% administram Coumadin®; e 5% informaram não saber. Sendo que 66% dos pacientes relataram que já substituíram a marca da varfarina durante o tratamento com o anticoagulante.

A divisibilidade dos comprimidos orientada por prescrição médica foi observada em 93% dos pacientes em uso de varfarina. Sendo que, 60% das prescrições orientavam a partir os comprimidos ao meio e 32% eram recomendados a partir em quatro partes. A não adesão ao medicamento por dificuldades de comprar ou consegui-lo no posto de saúde foi relatada por 79% dos pacientes incluídos no estudo.

Para a divisão da varfarina os pacientes informaram que 37% utilizam da faca de cozinha; 36% utilizam a mão e somente 19% utilizam o divisor de comprimidos para realizar tal prática.

DISCUSSÃO

Esse estudo evidenciou que a divisibilidade do comprimido aconteceu de forma expressiva. Um dos motivos para esse resultado pode ser relacionado aos achados encontrados pelo estudo de Verrue *et al.* (2011), onde observa-se que a divisão de comprimidos permite uma maior flexibilidade de dose, sendo, portanto, uma forma realizada para adaptar uma posologia às necessidades específicas de uma população, seja ela criança, adulto ou idosos.

Apesar das vantagens da divisão de comprimidos existem preocupações quanto a qualidade do produto resultante desta prática como a variação de peso, teor de fármaco desigual e estabilidade do fármaco no comprimido partido. Tais situações podem impactar no desempenho do medicamento, principalmente em medicamentos com índice terapêutico estreito (SHAH *et al.*, 2010).

Existe uma crença de que comprimido sulcados seja um indicador de aceitabilidade para divisão. Contudo, sabe-se que nem todos os comprimidos são adequados para partir e a divisão das formulações de liberação prolongada pode resultar em toxicidade pela liberação descontrolada do fármaco (QUINZLER *et al.*, 2006).

A prevalência de divisão de comprimidos de varfarina por orientação de prescrições médicas foi elevada na casuística investigada, demonstrando que essa prática desempenha um papel muito importante na utilização diária desse medicamento. A disponibilidade na lista de medicamentos do componente básico do Sistema Único de Saúde (SUS) de comprimidos de varfarina apenas na concentração de 5mg contribui para essa prevalência elevada. A inclusão na relação de medicamentos, no componente básico, de comprimidos de 2,5 mg de varfarina reduziria a necessidade de divisibilidade, além de reduzir a complexidade do processo de administração garantindo maior exatidão de dose e indiretamente incentivando a adesão devido a facilidade de utilização. É importante destacar que a frequência de usuários da marca comercial que apresenta o comprimido de varfarina 2,5mg foi reduzida, o que explica a alta prevalência da divisão de comprimidos. Aspectos relativos ao acesso ao medicamento por questões econômicas podem explicar esses achados.

Vale ressaltar que o comprimido de 1 mg apesar de constar da relação de medicamentos do componente básico não é disponibilizado regularmente pelos municípios dos pacientes investigados (BRASIL, 2008). O comprimido nessa dose também é importante para pacientes que demandam esquemas posológicos com doses menores para alcançar alvo terapêutico.

Entretanto, especificamente em relação a varfarina, uma alta prevalência relatou dificuldade de acesso a medicamentos no sistema único de saúde e impossibilidade de aquisição com recursos próprios. Considerando a principalmente a importância da varfarina na linha de cuidado a pacientes cardiopatas é prioritário que os programas de assistência farmacêutica dos municípios busquem garantir a regularidade de acesso a varfarina, assim como comprimidos nas doses adequadas que minimizem a necessidade de divisão.

Quanto a técnica utilizada para separação dos comprimidos pelos pacientes incluídos no estudo, obteve-se uma grande parcela que realiza tal ação por meio de faca de cozinha e em menor prevalência a utilização de divisores de comprimidos. E geralmente ao utilizar dispositivos de divisão para tal finalidade, tem-se uma maior precisão, exatidão e coerência nas doses dos comprimidos partidos. Assim, os comprimidos divididos utilizando outras técnicas pode levar a uma maior variabilidade de doses devido maior fragmentação e perda de uniformidade de massa dos mesmos durante o processo de separação (VERRUE *et al.*, 2010). Portanto, instruir o paciente sobre qual técnica utilizar para subdivisão dos comprimidos pode ser um procedimento útil.

Foi observado que existe uma grande limitação para avaliar da uniformidade de conteúdo para comprimidos divididos, uma vez que a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) não contempla métodos para tal avaliação. Desta forma os muitos estudos encontrados utilizaram de uma adaptação da USP através da extrapolação da variabilidade de peso como um meio de estimativa de uniformidade de conteúdo (HELMY, 2015).

Na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), observou-se a mesma limitação, uma vez que o teste de uniformidade de conteúdo para doseamento do componente ativo é exigido para várias formas farmacêuticas, entretanto não há requisitos que contemplem análises da forma farmacêutica sólida dividida

A Ph.Eur. adotou uma mudança na monografia sobre comprimidos, inseriu um parágrafo que exige que comprimidos sulcados e subdivididos devem estar em conformidade com o teste de uniformidade de conteúdo ou uniformidade da massa. Contudo este requisito não se limita a avaliação minuciosa de substâncias com um índice terapêutico estreito (SANTEN *et al.*, 2002).

Vários fatores aumentam o risco de anticoagulação do medicamento varfarina como: polimorfismo genético que afetam o metabolismo, insuficiência hepática, interações medicamentosas, insuficiência cardíaca e dieta rica em vitamina. Não somente a variação de dose devido fragmentação do comprimido (HILL *et al.*, 2009).

Não há estudos até o presente momento que avalia o impacto clínico do regime posológico contendo comprimidos divididos de varfarina sódica. Assim, nenhuma conclusão sobre o impacto clínico para este agente pode ser feito (HILL *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

A divisão de comprimidos é uma prática prevalente na clínica de anticoagulação investigada e importante para alcançar os alvos terapêuticos preconizados para o paciente. A indisponibilidade de comprimidos de 2,5mg nos programas de Assistência Farmacêutica do SUS é um fator contribuinte para a alta prevalência de divisibilidade.

O dispositivo para divisão de comprimidos é pouco utilizado pelos pacientes. É necessário que nas clínicas de anticoagulação, o farmacêutico oriente os pacientes sobre a divisão de formas sólidas e incentive o uso do dispositivo visando alcançar doses mais exatas e facilitar o cumprimento da prescrição pelos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. Jr. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 225-249.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 403-415.

BORJA-OLIVEIRA, C. R.; Organizadores e cortadores de comprimidos: riscos e restrições ao uso. **Revista de Saúde Pública**. v. 47, n. 1, p. 123-127, 2013.

FARMACOPEIA Brasileira, 5ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Apresenta a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename, 2008. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RENAME_2008.pdf>. Acesso em: 7 abril. 2016.

ELLIOT, I.; MAYXAY, M.; YEUICHAIXONG, S., *et al.* Practice and implications of tablet splitting in international health. **Tropical Medicine and International Health**. v. 19, n. 7, p. 754-760, 2014.

FARMACOPEIA Europeia, 3ª edição. Conselho Europeu: Estrasburgo, 1997.

HABIB, W. A.; ALANIZI, A. S.; ABDELHAMID, M. M., *et al.* Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. **Saudi Pharmaceutical Journal**. v. 22, p. 454-459, 2014.

HELMY, S. A. Tablet Splitting: Is it Worthwhile? Analysis os Drug contente and Weight Uniformity for Half Tablets if 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. **Journal of Managed Care e Specialty Pharmacy**. v. 21, n. 1, p. 76-86, 2015.

HILL, S. W.; VARKER, A. S.; KARLAG, K., *et al.* Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. **Journal of Managed Care Pharmacy**. v. 15, n. 3, p. 253-261, 2009.

MARTINS, M. A.; OLIVEIRA, J. A.; RIBEIRO, D. D., *et al.* Efficacy and Safety of an Anticoagulation Clinic in Low-income Brazilian Patients With Heart Disease: a Randomized Clinical Trial. **American Heart Association**. v. 130, n. 2, 2014.

PFLOMM, J. M.; ZUCCOTTI, G.; ABRAMOWICZ, M., *et al.* The medical Letter on Drugs and Therapeutics. **The Medical Letter**, New Rochelle, New York. v. 54. ed. 1396. August 6, 2012.

QUINZLER, R.; GASSE, C.; SCHNEIDER, A., *et al.* The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. **Eur J Clin Pharmacol.** v. 62, p. 1065-1073, 2006.

RIET-NALES, D. A. V.; DOEVE, M. E.; NICIA A. E., *et al.* The accuracy, precision and sustainability of diferente techniques for tablete subdivision: Breaking by hand and the use of tablete splitters or a kitchen knife. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 466, p. 44-51, 2014.

SANTEN, E. V.; BAREND, D. M.; FRIJLINK H. W. Breaking of scored tablets: a review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.** v. 53, p. 139-145, 2002.

SHAH, R. B.; COLLIER, J. S.; SAYEED, V. A., *et al.* Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A case with Levothyroxine Sodium. **American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech.** v. 11, n. 3, 2010.

TAHAINEH, L. M.; GHARAIBEH, S. F. Tablet Splitting and weight Uniformity of Half- Tablets of 4 medications in pharmacy practice. **Journal of Pharmacy Practice.** v. 25, n. 4, p. 471-476, 2012.

VERRUE, C.; MEHUYS, E.; BOUSSERY, K.; REMON, J. P.; PETROVIC M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. **Journal of Advanced Nursing.** v. 67, n.1, p. 26-32, 2011.