
**IMPACTO DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS NA POSOLOGIA DE
MEDICAMENTOS: ANÁLISE DE COMPRIMIDOS DE PREDNISONA**

Sabrina Alves¹

Mirela Fulgencio Rabito Melo²

RESUMO

Apesar da diversidade de doses e apresentações de formas farmacêuticas sólidas orais disponíveis no mercado, uma prática frequente é a partição de comprimidos. O fracionamento da unidade farmacêutica, feita sob recomendação médica ou por iniciativa do paciente, deve-se a vários fatores, como a redução do custo do tratamento, obtenção da dose prescrita em casos em que o tratamento é gradativo e para facilitar a ingestão ou deglutição. Os aspectos mais críticos da partição de comprimidos são perda de produto, quase impossível de se evitar, e a desigualdade entre as partes, tornando a dose descrita pelo fornecedor incompatível com a dose obtida, assim, promovendo a possibilidade de efeitos subterapêuticos ou tóxicos, aumentando as chances de efeitos adversos. Observou-se em análise estatística que a diferença entre as partes e a perda de produto no fracionamento é significativa em alguns casos e que pode impactar na terapia medicamentosa. Assim, diante da banalização da prática é imprescindível o estudo das consequências decorrentes da mesma e a conscientização da população, a fim de garantir um tratamento eficiente e evitar efeitos adversos e problemas relacionados a medicamentos.

325

Palavras-chave: Diferença de dose. Formas farmacêuticas sólidas. Efeitos adversos. Fracionamento de comprimidos.

ABSTRACT

Despite the diversity of pharmaceuticals and dosage forms, tablet fractioning is a frequent practice among consumers. The fractionation of the pharmaceutical unit, done by medical recommendation or on the patient own initiative, is linked to several factors, such as the reduction of the cost of treatment, the attempt to achieve the prescribed dose, in cases of gradual treatment and to facilitate swallowing. The most critic aspects of tablet fractioning are the loss of quality, since the dose achieved is often different from the prescribed, what leads to the possibility of occurrence os subtherapeutic or toxic effects and increase the chance of adverse effects. Statistical data analysis show that the difference between parts and the loss of product due to fractioning is significant and, in many cases could have an impact on the therapy. In this sense, it is important to clarify and to educate people about the consequences of such a practice, in order to guarantee efficiency and safety of the medicine treatment.

¹ Graduanda do curso de Farmácia pela Unifil – Centro Universitário Filadélfia

² Professora orientadora: Graduada em Farmácia Industrial pela Universidade Estadual de Maringá (UEM) e Universidade Norte do Paraná (UNOPAR). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela UEM. Docente do Curso de Farmácia, Estética e Enfermagem na Unifil

Keywords: Dose difference. Solid dosage forms. Adverse effects. Pill fractionation.

INTRODUÇÃO

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas orais que podem conter uma dose única de um princípio ativo, ou mais, com ou sem excipientes. Os comprimidos são obtidos pela compressão de volumes uniformes de pós ou grânulos e podem apresentar-se em uma ampla variedade de tamanhos e formatos, apresentando marcações na superfície (sulcos/ vincos) e serem revestidos ou não. Os comprimidos são a forma farmacêutica sólida mais comercializada no mundo devido às vantagens que apresentam diante das demais, como por exemplo, a fácil administração de doses, a capacidade de mascarar sabores indesejáveis dos princípios ativos, o baixo custo e a sua maior estabilidade química, física e microbiológica, sendo assim, a forma farmacêutica de preferência para a maior parte da população geral (ANVISA, 2010; LACHMAN *et al.*, 1986).

Apesar da grande diversidade de apresentações de comprimidos disponíveis no mercado, uma prática frequente observada no Brasil e no mundo, é a partição dos mesmos que consiste no fracionamento da unidade farmacêutica feita sob recomendação médica ou por iniciativa do próprio paciente. Isso se deve a vários fatores, dentre eles a obtenção da dose prescrita do medicamento, em casos em que a dosagem prescrita não se encontra disponível para a comercialização; em casos em que o tratamento é gradativo, ou seja, há a diminuição ou aumento da dose terapêutica do fármaco ao decorrer do tempo; para facilitar a ingestão ou deglutição do medicamento; ou até mesmo em casos de pacientes que necessitam do ajuste de dose devido a alguma particularidade do indivíduo, como por exemplo, uma patologia ou doença crônica (MARRIOT; NATION, 2002; CONTI *et al.*, 2007).

Além do fator de prescrição de ajuste de dose, também é importante citar o fator econômico-social. Neste caso o ajuste da dose é realizado a fim de diminuir o custo do tratamento terapêutico, visto que doses individuais maiores são mais baratas do que os seus equivalentes em doses menores (MARRIOT; NATION, 2002; CONTI *et al.*, 2007).

Quando se trata de fracionamento de doses terapêuticas pode-se encontrar na literatura vantagens e desvantagens acerca desta prática. Estudos mostram que na

maioria dos casos a partição pode ser realizada da maneira errada pelo paciente, ou até mesmo pelo profissional da saúde, ocasionando diferenças de dose. Além disso, mesmo que o fracionamento seja feito corretamente, ou seja, respeitando o vinco do comprimido para que não seja perdida nenhuma porção da droga, outras propriedades da forma farmacêutica podem ser afetadas, como o tempo de dissolução, a uniformidade de conteúdo, a dureza do comprimido, acarretando assim, alterações na ação terapêutica do medicamento que pode resultar numa terapia ineficiente, prejudicando a saúde do paciente (SHAH *et al.*, 2010; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Tendo em vista a problemática acerca do fracionamento de comprimidos, este trabalho visa o levantamento de estudos sobre esta prática, bem como suas vantagens, desvantagens, pontos críticos, e avaliação da qualidade de comprimidos de prednisona disponível no mercado brasileiro, na forma de medicamentos genéricos, referência, e similares, quanto ao peso médio dos comprimidos íntegros e posteriormente de suas partes, para avaliação das consequências da partição dos mesmos.

327

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vantagens das formas farmacêuticas sólidas

Das formas citadas as formas farmacêuticas sólidas abrangem comprimidos, cápsulas, óvulos, grânulos e pós. Elas representam a maioria do consumo medicamentoso atualmente devido às vantagens que apresentam em relação as demais formas farmacêuticas e por serem a terapia de escolha na maioria dos casos que buscam ação sistêmica pela via oral (ANSEL, 2003; ANVISA 2007).

Comprimidos e cápsulas são mais comumente utilizados devido, principalmente, a facilidade de administração, baixo custo, possibilidade de mascarar sabores indesejáveis e maior estabilidade química, física e microbiológica, uma vez que na forma sólida, a degradação dos compostos químicos e proliferação microbiana são minimizados (ANVISA 2007; PEZZINI, 2007).

Além disso, os comprimidos possuem uma grande vantagem quanto à possibilidade de emprego em sistemas de liberação modificada, visto que, estes sistemas podem reduzir o número de doses, aumentando a adesão do paciente ao tratamento, manter concentrações sanguíneas do fármaco em níveis terapêuticos por

um maior período de tempo e dessa forma, reduzir níveis subterapêuticos, tóxicos e os efeitos adversos (ANSEL, 2003; ANVISA 2007; PEZZINI, 2007).

A necessidade de partição dos Comprimidos

Apesar da diversidade de formas farmacêuticas sólidas no mercado, o fracionamento de comprimidos é uma prática rotineira, principalmente na população idosa e infantil, que regularmente necessitam de ajustes de doses ou devido à dificuldade de deglutição, em casos em que a terapia é gradativa, ou até mesmo, com o objetivo de reduzir o custo total do tratamento farmacológico. Além disso, alguns medicamentos comumente são prescritos em doses ainda não disponíveis, como a hidroclorotiazida para tratamento de hipertensão e hormônios tireoidianos na terapia gradativa, fazendo com que a partição das formas farmacêuticas seja a única opção no ajuste da dose para estes produtos (MARRIOT; NATION, 2002; CONTI *et al.*, 2007).

328

Comprimidos sulcados

Atualmente no mercado farmacêutico brasileiro e internacional existe uma grande variedade de comprimidos que apresentam sulcos, ou vincos, uma marcação das metades destas formas farmacêuticas que anteriormente apresentava apenas o objetivo estético de apresentação e de aumentar a resistência mecânica dos mesmos, porém, atualmente estas marcações comumente indicam a possibilidade de partição a fim de obter diferentes doses para os devidos fins terapêuticos (TELES, 2015; CONTI *et al.*, 2007).

Porém, a sugestão de que caso o comprimido possua sulco é passível de fracionamento não é verdadeira. É comum que as indústrias farmacêuticas produzam comprimidos sulcados sem garantia sobre o ajuste de dose por meio da partição e, inclusive, desaconselham o fracionamento de alguns deles. Dessa forma, um comprimido que apresenta vinco pode ou não possuir a indicação de fracionamento pelo fabricante, entretanto, esta informação dificilmente é passada ao paciente (TELES, 2015; CONTI *et al.*, 2007).

Além disso, estudos de estabilidade da grande maioria desses produtos são realizados apenas com os comprimidos inteiros, excluindo a possibilidade de

alegação que as metades obtidas são tão estáveis quanto o produto íntegro. Apresenta-se assim, outro ponto crítico desta prática, visto que, a metade que será consumida posteriormente, além da possibilidade de estar com menor dose, também pode sofrer perda de estabilidade, uma vez partida e fora de sua embalagem primária (RODENHUIS, 2003; TELES, 2015; CONTI *et al.*, 2007).

Quanto ao processo produtivo, alguns desvios de qualidade com grande relevância são as imperfeições dos vincos, quanto à profundidade e forma, visto que, estas marcações supostamente deveriam garantir a eficácia da partição (RODENHUIS, 2003; TELES, 2015; CONTI *et al.*, 2007).

Food and Drug Administration (FDA), agência sanitária americana é a única que traz normativas quanto a instruções acerca do fracionamento e regulação do processo produtivo destes tipos de comprimidos. Além disso, também implementou o conceito de sulco funcional, que aborda garantias sobre a capacidade de partição dos comprimidos. Dessa forma, nos EUA para que os laboratórios farmacêuticos tenham autorização para produzir comprimidos sulcados precisam seguir as normas da FDA, quanto ao fracionamento, e os ensaios farmacopeicos. Os comprimidos que não se enquadram nas características em que a FDA define para comprimidos que podem ser partidos, não podem apresentar sulcos, minimizando dessa forma o fracionamento indevido. No Brasil, estas normas não são exigências para produção e registro de comprimidos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013; TELES, 2015).

329

Ensaio de peso médio das formas farmacêuticas sólidas

O teste de Determinação de Peso é aplicado a formas farmacêuticas sólidas, por exemplo, comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas e cápsulas, e formas farmacêuticas semissólidas. Dessa forma, o teste de peso médio tem como objetivo determinar a diferença de peso entre as formas farmacêuticas, a fim de evitar possíveis diferenças de dose entre eles. Este ensaio físico, em comprimidos, deve ser realizado avaliando-se vinte unidades, e não mais do que duas destas, podem apresentar-se fora dos limites especificados (ANVISA, 2010).

Consequências e impactos da partição de comprimidos sobre a dose

A partição de comprimidos, sendo realizada pelo paciente ou até mesmo pelo profissional de saúde, é um processo crítico e difícil de ser controlado. Visto que esta prática é realizada principalmente por idosos, a dificuldade em executar esta tarefa é ainda mais delicada devido às questões fisiológicas que a própria idade avançada do paciente impõe.

Os aspectos mais críticos observados na literatura são a perda de produto, quase impossível de se evitar no momento da partição, a desigualdade entre as partes tornando a dose descrita pelo fornecedor muitas vezes incompatível com a dose obtida, tornando-a maior ou menor e, assim, ocorrendo a possibilidade de efeitos subterapêuticos ou tóxicos, respectivamente, e aumentando as chances de aumento de efeitos adversos. Além disso, diferenças obtidas entre as partes podem ser entendidas pelo paciente como falta de qualidade do próprio produto, levando a perda de credibilidade do laboratório farmacêutico e reclamações (CONTI *et al.*, 2007).

O fator ambiental também merece atenção neste contexto, uma vez que todos os tipos de comprimido quando expostos ao calor e umidade, podem ter sua estabilidade alterada. Isso é ainda mais problemático para formas farmacêuticas revestidas, uma vez que o produto tem seu revestimento violado entra em contato com o ambiente, aumentando a possibilidade de sofrer degradação do ativo ou proliferação microbológica (TAHAINEH, 2012; TELES, 2015).

330

Alguns comprimidos podem possuir sistemas de liberação modificada que depende da integridade do comprimido para funcionar corretamente e quando partidos, acabam por anular esta tecnologia deixando margem para efeitos adversos, visto que, a dose obtida provavelmente também não atenderá às necessidades deste paciente e poderá ser liberada mais rapidamente do que deveria em seu sistema de liberação modificada (TAHAINEH, 2012; TELES, 2015).

Quando se trata de medicamentos tóxicos, como os antineoplásicos, a manipulação do conteúdo dos mesmos pode ser prejudicial à saúde do paciente, causando intoxicação ao entrar em contato com a pele durante o processo de fracionamento, e ainda, podem causar injúrias ao trato gastrintestinal e irritação das mucosas, uma vez que seu conteúdo não se encontra protegido pelo revestimento ou invólucro. (TAHAINEH, 2012; TELES, 2015).

Muitos destes problemas podem ser evitados por meio de orientações médicas e farmacêuticas, porém, é comum que o paciente realize o fracionamento por conta própria. Assim sendo, é indicado que preferencialmente o medicamento seja dispensado na dose e quantidade ideal ao tratamento do paciente e caso isso não seja possível, deve ser estudada a troca do fármaco (TAHAINEH, 2012; TELES, 2015).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não possui regulamento específico para a produção e avaliação de comprimidos sulcados, pode-se encontrar no site não mais do que algumas recomendações acerca do tema. A ausência de regulação faz com que o fracionamento de dose unitária seja comum e que mesmo esta prática gerando danos ao paciente, não hajam políticas públicas para que o problema seja eliminado no futuro, nem ações voltadas às indústrias farmacêuticas para a criação de alternativas que ajudem a reduzir a demanda de partição de comprimidos (HELMY, 2015; TELES, 2015).

Prednisona e a atenção das doses do fármaco em patologias

331

A prednisona é um fármaco da classe dos glicocorticoides sintéticos ou corticosteroides, estes fármacos possuem ações metabólicas e reguladoras, sendo que as principais ações metabólicas estão relacionadas ao metabolismo de carboidratos e proteínas. Com relação aos carboidratos, ocorre uma redução na captação e utilização de glicose, dessa forma aumentando a gliconeogênese e acarretando uma tendência à hiperglicemia. Por outro lado no metabolismo de proteínas ocorre uma diminuição do anabolismo e aumento do catabolismo (HANG; DALE, 2016).

As ações reguladoras mediadas por estes fármacos são diversas, destacando-se a ação na inflamação e na imunidade. Na inflamação aguda ocorre diminuição do recrutamento de leucócitos e na crônica ocorre diminuição da angiogênese, fibrose e atividade de células mononucleares. Assim, de forma geral, os glicocorticoides reduzem a atividade da resposta imune inata e adquirida, porém, devido à redução de vários fatores e citocinas da inflamação pode ocorrer uma diminuição da capacidade de cicatrização no organismo. Além disso, estes fármacos também regulam o hipotálamo e adeno-hipófise por meio de feedback negativo, reduzindo assim a

liberação de glicocorticoides endógenos, gerando no sistema cardiovascular a diminuição da vasodilatação e no músculo esquelético a atenuação da atividade osteoclástica e redução da atividade osteoblástica (HANG; DALE, 2016).

Dessa forma, os corticoesteróides, como a prednisona, podem ser empregados em terapia anti-inflamatória ou imunossupressora na asma, em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade, doenças autoimunes como artrite reumatoide e púrpura trombocitopênica, em doenças neoplásicas combinados com agentes citotóxicos, para pacientes com tumores cerebrais estes medicamentos podem auxiliar na redução do edema cerebral (HANG; DALE, 2016).

No tratamento com prednisona é indicada a utilização da dose mais baixa possível para obtenção dos resultados, pois a dose e a duração do tratamento são os fatores responsáveis por complicações na saúde do paciente. Assim, caso não seja possível se iniciar o tratamento dessa forma, a terapia deve ser gradativa devendo-se também avaliar o risco-benefício do tratamento para cada paciente, bem como a gravidade da doença e a quantidade mínima do fármaco para obtenção dos efeitos terapêuticos (HANG; DALE, 2016; KATZUNG; TREVOR, 2017).

332

Em algumas patologias a dose de manutenção do fármaco é menor do que a dose mínima eficaz do efeito inicial, dessa forma, a dose de manutenção é determinada pela redução gradual da dose até que sinais e sintomas da doença sejam observados novamente (HANG; DALE, 2016; KATZUNG; TREVOR, 2017).

O tratamento com prednisona em distúrbios autoimunes graves que podem prejudicar ou comprometer órgãos vitais deve ser mais agressivo, nestes casos doses insuficiente são tão perigosas quanto o tratamento intenso. Dessa forma deve primeiro ser administrada uma dose de 1 mg/kg/dia de prednisona em doses fracionadas para que o depósito de imunocomplexos e a concentração de leucócitos e macrófagos sejam minimizadas. A dose fracionada nestes casos é mantida até que seja observada uma resposta às manifestações mais graves, em seguida a dose pode ser reduzida gradativamente (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Corticosteroides devem ser usados com cautela em alguns casos, como: colite ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração, abscesso ou outra infecção pirogênica; diverticulite; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão e osteoporose. (ANVISA, 2015; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Portanto, o tratamento com corticoesteróides é crítico e complicado em algumas circunstâncias e a dose deve ser o mais precisa possível para que a saúde do paciente não seja ainda mais afetada. Visto que a prednisona é um fármaco utilizado em alguns casos especiais em dose fracionadas, para os quais é necessário o ajuste de dose por meio do fracionamento das formas farmacêuticas, o teste de peso médio das formas íntegras e de suas partes pode ser aplicado para a confirmação e investigação de possíveis diferenças de doses entre as partes fracionadas. (HANG; DALE, 2016; KATZUNG; TREVOR, 2017).

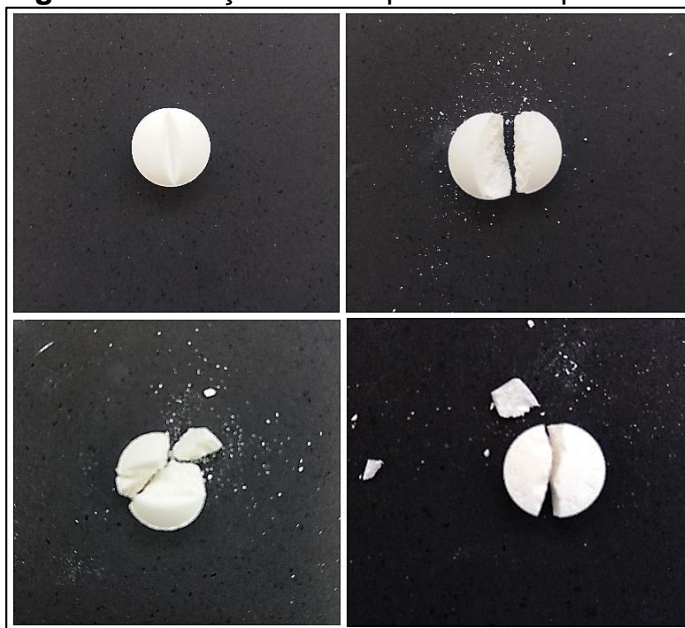
METODOLOGIA

A pesquisa realizada baseia-se em revisão bibliográfica sobre influência da partição de comprimidos na ação terapêutica de medicamentos e em estudo prático da diferença de peso das metades de comprimidos de prednisona particionados. Para realização da revisão do presente trabalho foram utilizados materiais obtidos por meio de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL, pesquisa em dados eletrônicos como o Google Acadêmico e Scielo, textos e artigos especializados na área, tendo como referência principal, dados publicados recentemente. No ensaio prático de peso médio foram empregados comprimidos de prednisona genérico, similar e de referência de 5 e 20 mg, pois além de serem as duas doses disponíveis no mercado é possível avaliar se a partição tem impactos diferentes em comprimidos de tamanhos e pesos diferentes. Para a realização do teste foi empregada balança analítica modelo BNV12-210 da marca OLEMAN do laboratório da UNIFIL e uma faca de cozinha convencional para simular a partição realizada pelo paciente. Os comprimidos íntegros foram pesados e posteriormente suas duas metades, para avaliação da perda de produto e da diferença entre as partes. Para a comparação das médias das massas dos comprimidos foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon, do software estatístico IBM SPSS 25, no qual valores acima de 0,05 não apresentam diferença significativa entre as medidas.

RESULTADOS

Com o fracionamento das formas farmacêuticas observou-se considerável quantidade de produto perdida e diferença entre as partes obtidas. A Imagem 1 apresenta exemplos dos piores casos observados.

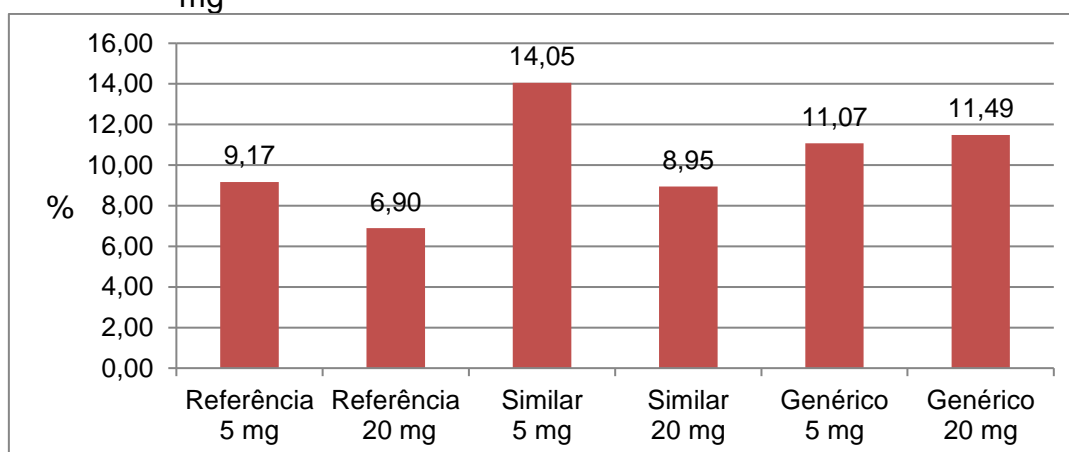
Imagem 1 - Partição de comprimidos de prednisona.



334

Conforme a análise dos dados brutos observou-se que a diferença máxima entre as partes do comprimido foi de 14,05% (similar 5 mg) e a mínima de 6,90% (referência 20 mg), conforme o Gráfico 1.

Gráfico 1 - Diferença entre as metades dos comprimidos de prednisona de 5 mg e 20 mg



Dos medicamentos analisados apenas os medicamentos similares de 5 e 20 mg e o medicamento de referência de 20 mg apresentavam vinco. Foi possível observar que mesmo os que possuíam o vinco, a fim de proporcionar uma noção ao paciente de onde fazer o corte, não garantiram a eficiência do processo, pois a diferença entre as partes em alguns casos foi muito parecida com aqueles que não possuíam o vinco. Mesmo que o processo seja executado com cautela o teste paramétrico de Wilcoxon, empregado na análise estatística, mostra que houve diferença significativa (valor de p abaixo de 0,05) entre as partes em alguns casos, como apresentam as Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Diferença entre as metades de comprimidos de prednisona 5 mg

Prednisona 5 mg	p
Referência	0,067
Similar	0,015*
Genérico	0,028*

* Apresentam diferença significativa ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Diferença entre as metades de comprimidos de prednisona 20 mg

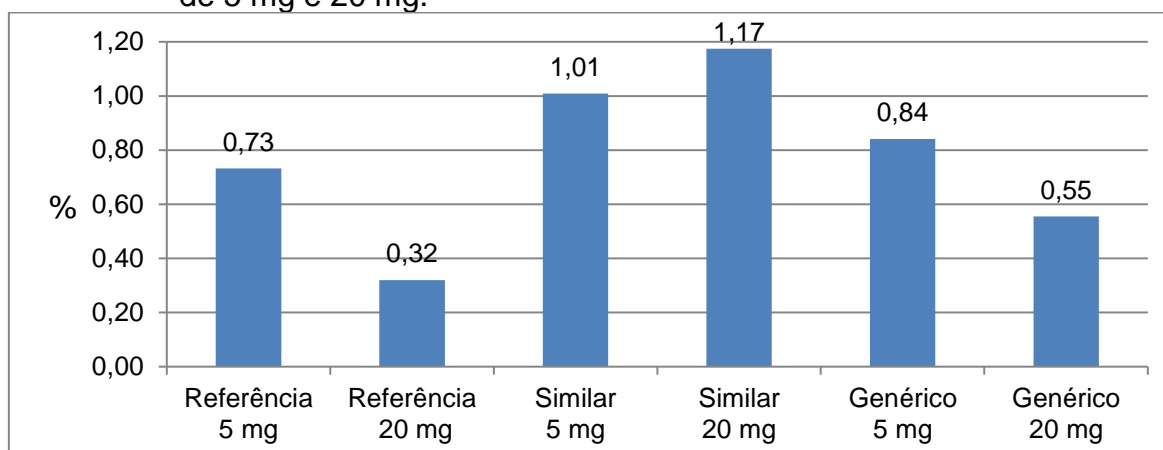
Prednisona 20 mg	p
Referência	0,079
Similar	0,019*
Genérico	0,156

* Apresentam diferença significativa ($p < 0,05$).

A diferença entre as partes não deve ser ignorada em um tratamento medicamentoso, visto que o sucesso da terapia depende da uniformidade de doses para que a resposta do paciente seja adequada. A diferença entre as partes de um comprimido, principalmente em doses menores de princípio ativo e em medicamentos de janela terapêutica estreita é perigosa, pois aumenta as chances de efeitos adversos e tóxicos.

Na análise dos dados brutos em relação à perda de produto o valor máximo observado foi de 1,17% para o comprimido Similar 20 mg e o menor de 0,32% para o Referência 20 mg (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Perda de produto após o fracionamento dos comprimidos de prednisona de 5 mg e 20 mg.



Em relação à perda de produto devido à partição, os resultados obtidos estatisticamente foram comparados entre os medicamentos, genérico, similar e referência a fim de analisar a perda de um para o outro e sua diferença significativa (p). Os medicamentos de 5 mg não apresentaram diferença significativa nesta avaliação. Entre os medicamentos de 20 mg similar e genérico também não observou-se diferença significativa.

336

Entretanto, duas hipóteses testadas apresentaram valor de $p < 0,05$, conforme a Tabela 3, que mostra que quando compara-se os medicamentos referência com genérico e referência com similar (todos de 20 mg), a perda de produto entre eles é significativa.

Tabela 3 - Análise comparativa das perdas de produto após o fracionamento do comprimido.

Medicamentos 20 mg		p
Referência	Similar	0,000*
Referência	Genérico	0,039*
Similar	Genérico	0,133

* Apresentam diferença significativa ($p < 0,05$).

Quando os dois fatores críticos principais do presente estudo foram comparados, fica evidente que a diferença entre as partes é o fator mais impactante. A diferença entre as metades é difícil de ser evitada, o que acarreta uma terapia

inconstante que pode gerar efeitos tóxicos ou subterapêuticos ao paciente e com muitas oscilações de dose.

Quando as médias das perdas e diferença entre as partes dos comprimidos de 5 mg e 20 mg foram comparadas não houve diferença significativa.

Os comprimidos com vinco facilitam o processo de partição por demarcar a metade do comprimido, fazendo com que no momento do fracionamento o paciente tenha pelo menos uma noção melhor de onde deve ser feita a partição, porém, os reais objetivos do vinco, na maioria dos casos, são estéticos e para aumentar a resistência mecânica dos mesmos. No entanto, o presente estudo demonstrou que não garantem a igualdade entre as partes, já que mesmo os comprimidos sulcados de 5 e 20 mg (similar) apresentaram diferença significativa entre as metades com valor de p de 0,015 e 0,019 respectivamente. Além disso, o instrumento utilizado para o fracionamento (facas e cortadores) também pode influenciar o processo.

CONCLUSÃO

337

No presente estudo foi observado que a diferença entre as partes obtidas e a perda de produto foi significativa estatisticamente em algumas hipóteses testadas, inclusive nos comprimidos vincados. Os motivos que levam a necessidade de fracionamento são diversos, porém tendo em vista a problemática sobre o fracionamento de comprimidos a conscientização da população se faz necessária para prevenir reações adversas e para que o tratamento farmacológico seja eficiente e dessa forma, restringir a prática a casos muito específicos e reduzir a banalização da mesma na população em geral.

Assim, para garantir a eficácia dos tratamentos farmacológicos o fracionamento de formas farmacêuticas deve ser evitado e desencorajado pelos profissionais de saúde, pois além dos fatores críticos do processo de diferença entre as partes e perda de produto, a estabilidade físico-química e microbiológica do produto pode ser alterada, afetando negativamente o sucesso da terapia.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; **Consulta Pública nº 50, de 28 de maio de 2007**. Disponível em:

<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B18629-1-0%5D.PDF>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 5. ed. Brasília, 2010.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; **Corticorten (Prednisona) Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.** Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5726912015&pIdAnexo=2710389. Acesso em: 18 jul. 2018.

LACHMAN, L; LIEBERMAN, H. A; KANIG, J. L. **The theory and practice of industrial pharmacy**. 3. ed. Filadélfia: Lea & Febiger; 1986.

CONTI, M. A; ADELINO, C. C; LEITE, L. B; *et al.* **Partição de Comprimidos: Considerações Sobre o Uso Adequado**; Conselho Federal de Farmácia – Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos CEBRIM/ CFF. ANO XII. Nº 04 e 05.2007.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Prednisona e Prednisolona**. Disponível em: <http://www.cff.org.br/pagina.php?id=618>. Acesso em: 18 jul. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. **Guidance for Industry - Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation**, 5p. USA. March, 2013.

338

HELMY, S. A. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 21, n. 1, p. 76–86, 2015.

KATZUNG, B. G; TREVOR, A. J. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 760 p.

MARRIOT, J. L; NATION, R. L. **Splitting tablets**. v. 25, n. 6, p. 133–5, Aust. Prescriber, 2002.

RODENHUIS, N; SMETPAG, M. D; BARENDIS, D. M. Patient Experiences With The Performance of Tablet Score Lines Needed for Dosing. **Pharm World Sci**, v. 25, n. 4, p. 173-6, 2003.

PEZZINI, B. R; SILVA, M. A. S; FERRAZ, H. G. Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Prolongada: Sistemas Monolíticos e Multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, out./dez., 2007.

SHAH, R. B; COLLIER, J. S; SAYEED, V. A; *et al.* Tablet Splitting of A Narrowtherapeutic Index Drug: A Case with levothyroxine sodium. **AAPS PharmSci Tech**, v. 11, n. 3, p. 1359–67, 2010.

TAHAINEH, M. L; GHARAIBEH, F. S. Tablet Splitting and Weight Uniformity of Half-Tablets of 4 Medications in Pharmacy Practice. **J PharmPract**, v. 25, n. 4, p. 471–6, 2012.

TELES, M. T; SÁ-BARRETO, L. C. L; SILVA, D. L. M; *et al.* Panorama dos Aspectos Regulatórios que Norteiam a Partição de Comprimidos. **Revista Panamericana de Saúde Publica**, v. 39, n. 6, p. 372–77, 2016.

TELES, M. T. **Avaliação da Influência de Múltiplos Fatores Envolvidos na Partição de Comprimidos**. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde Programa de Pós-Graduação em Ciências Da Saúde. Brasília. 2015.