

## Doseamento de comprimidos partidos de hidroclorotiazida para verificar a uniformidade de dose unitária

### Dosage of hydrochlorothiazide split tablets to verify the uniformity of unit dose

Nicole Iacobacci Camargo Lima<sup>1</sup>, Renata Micheli Martinez<sup>2</sup>

#### Resumo

---

Uma prática comum entre a população é a partição de comprimidos, que consiste em submetê-los a uma divisão física, originando duas ou mais frações iguais, geralmente com facas ou partidores específicos. Normalmente, ela é feita com o objetivo de flexibilização de dose ou redução de custos. Dessarte, o esperado é que as partes subdivididas apresentem a mesma dosagem, que deve equivaler à metade da dosagem do comprimido inteiro. No entanto, muitas vezes, verifica-se a desigualdade entre as partes quando há divisão e a perda do produto. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar se, quando um paciente parte um comprimido, ele realmente obtém metade da dose. Para isso, foi realizado o procedimento de Uniformidade de Dose Unitária, por método espectrofotométrico, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (6ª edição) para comprimidos inteiros, com ajuste das diluições para meio comprimido. Foram testados comprimidos de hidroclorotiazida de 25 mg de quatro fabricantes diferentes, sendo três genéricos e um referência, para comparação dos resultados. Em suma, os experimentos demonstraram que a partição de comprimidos não é eficiente, originando duas metades com massas diferentes e, conseqüentemente, dosagens diferentes. Considerando que as partes obtidas não são iguais, isso pode acarretar uma sub ou sobredosagem. Entretanto, não se pode generalizar que a prática não deve ser realizada, devendo sempre analisar qual o medicamento e as vantagens e desvantagens. Para a decisão, é importante a discussão com profissionais de saúde buscando alternativas e, caso a prática se faça realmente necessária, qual a melhor forma de realizá-la.

**Palavras-chave:** Anti-hipertensivos; Dosagem; Espectrofotometria.

#### Abstract

---

A common practice among the population is tablet splitting, which consists in physically dividing a tablet into two or more fractions, usually using knives, or specific pill splitters. Normally, it is performed to achieve dose flexibility or reduce costs. Ideally, it is expected that the subdivided parts would have equal dosages, each corresponding to half of the dosage of the whole tablet. However, it is often observed that there is an inequality between the parts when the tablet is divided, as well as product loss. This study aims to assess whether tablet splitting reliably results in halves with

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup> Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil. Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil. *E-mail:* renatamimartinez@gmail.com

equal dosages. The Uniformity of Unit Dose procedure was conducted using a spectrophotometric method, as described in the Brazilian Pharmacopeia (6th edition), with dilution adjustments made for half-tablet. Tablets of hydrochlorothiazide 25 mg from four manufacturers — three generics and one reference brand —, were tested to compare the results. The experiments demonstrated that splitting tablets is inefficient, resulting in halves with unequal weights and dosages. As the parts obtained are not uniform, this practice can lead to underdosing or overdosing. However, it is not appropriate to generalize that tablet splitting should always be avoided. It is essential to evaluate the drug in question, as well as the advantages and disadvantages of splitting. To make an informed decision, this issue should be discussed with healthcare professionals to explore alternatives. If tablet splitting is deemed necessary, identifying the safest and most effective method is crucial.

**Keywords:** Antihypertensive agents; Dosage; Spectrophotometry.

## Introdução

A hipertensão arterial é uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias, sendo caracterizada pela pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e a diastólica menor ou igual 90 mmHg. Todavia, a pressão arterial já é considerada elevada quando se encontra entre 120-139 / 70-89 mmHg. Normalmente, não causa sintomas, sendo chamada de “assassina silenciosa”. Quando não controlada, aumenta o risco de problemas como acidente vascular cerebral, aneurisma, insuficiência cardíaca, ataque cardíaco e doença renal crônica.<sup>(1-3)</sup>

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o número de adultos com hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos, sendo que 388 pessoas morrem por dia em decorrência da doença. Em 2016, foram registrados 983.256 procedimentos de internação e ambulatoriais no Sistema Único de Saúde (SUS), gerando um custo de 61,2 milhões de reais.<sup>(3-5)</sup> Já no panorama mundial, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de adultos com hipertensão entre 30 e 79 anos aumentou de 650 milhões para 1,28 bilhão nos últimos 30 anos, sendo que há mais de 700 milhões de pessoas com a doença não tratada.<sup>(6)</sup>

O objetivo da terapia anti-hipertensiva é reduzir a pressão arterial. Recomenda-se que, para reduzir o risco cardiovascular, os valores da pressão sistólica devem ser direcionados a 120-129 mmHg, na maioria dos pacientes adultos, enquanto a diastólica deve ser menor que 80 mmHg.<sup>(2)</sup> Para isso,

são utilizados os medicamentos anti-hipertensivos, além de alterações no estilo de vida do paciente.<sup>(1-2)</sup> No tratamento farmacológico da hipertensão, as formas farmacêuticas sólidas, sobretudo os comprimidos, são amplamente utilizadas.<sup>(7)</sup> Os comprimidos apresentam formatos diversos e, geralmente, são obtidos por meio da compressão do(s) fármaco(s) e de adjuvantes (excipientes) apropriados, utilizando equipamentos específicos. Essa forma farmacêutica oferece diversas vantagens, tanto para a indústria, com a elevada estabilidade físico-química, simplicidade e custo reduzido no processo de fabricação, quanto para os pacientes, com a facilidade de administração e manuseio, e precisão na dosagem. Por essas razões, os comprimidos são considerados atualmente a forma farmacêutica mais amplamente utilizada.<sup>(8)</sup>

Logo, um anti-hipertensivo muito utilizado é a hidroclorotiazida, pertencente à classe dos diuréticos tiazídicos. Seu mecanismo de ação é inibir a ação do transportador de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  no túbulo distal, aumentando a eliminação de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  e água pela urina.<sup>(9)</sup> Foi com esta classe de fármacos que se demonstrou a redução da morbimortalidade com o tratamento hipertensivo. A dose apropriada e indicada para a produção de comprimidos de hidroclorotiazida, segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), é de 12,5 mg e 25 mg. Apesar desta recomendação, este fármaco somente é disponibilizado nas apresentações comerciais de 25 mg e 50 mg, sendo a dosagem de 12,5 mg disponível apenas em associações com outros fármacos.<sup>(7,10)</sup>

Uma prática comum entre a população é a partição de comprimidos, que consiste em submeter os comprimidos a uma divisão física, originando duas ou mais frações iguais, geralmente com faca, partidores específicos, encontrados em drogarias, ou até mesmo com as mãos. Como vantagens, pode-se considerar a flexibilização da dose (como no caso da hidroclorotiazida, em que não há a apresentação comercial de 12,5 mg), a facilitação da deglutição (principalmente em idosos, crianças e pacientes com disfagia), bem como a redução dos custos com a terapia. No entanto, como desvantagens, vale citar a dificuldade de partição (principalmente por idosos e para comprimidos pequenos), a desigualdade entre as partes quando há divisão (inclusive com uso de partidores específicos) e a perda do produto, que se deve à fragmentação resultante da partição.<sup>(11-12)</sup>

A RDC nº 769, de 12 de dezembro de 2022, estabelece que as bulas dos medicamentos, conforme características da forma farmacêutica, devem conter a seguinte informação: “O comprimido de xx mg pode ser partido. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de xx dia(s)”.<sup>(13)</sup>

Em relação aos comprimidos sulcados:

Existem vários indícios sobre a correlação entre a marcação (sulco) presente em alguns comprimidos e uma maior facilidade na partição. No entanto, apesar de ser comumente difundida, a premissa de que todos os comprimidos sulcados podem ser partidos é falsa, não possui sustentação legal e, na maioria dos casos, não é respaldada pelo fabricante.<sup>(11)</sup>

As agências regulatórias dos países membros que compõem o Mercosul, incluindo a ANVISA no Brasil, não possuem norma regulatória que trate de partição de comprimidos.<sup>(14)</sup> Contudo, a RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, dispõe que, em casos de alterações pós-registro de medicamentos em que haja alterações no sulco, é necessário a apresentação de dados que demonstrem a equivalência entre especificações e as características de desempenho do medicamento aprovado e do proposto, além do perfil de dissolução comparativo, tanto do comprimido inteiro quanto partido.<sup>(15)</sup>

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):

A partição de comprimidos deve ser realizada somente em comprimidos sulcados que tenham sido submetidos a testes de controle de qualidade para avaliar a sua capacidade de partição. Entretanto, a ANVISA não possui regulamentos técnicos para o controle de qualidade relacionado à partição. Devido à essa precariedade nas normas regulatórias, cabe aos profissionais de saúde, na prática clínica, a decisão sobre a partição dos comprimidos (uso *off label*), inclusive quando não há informações ou respaldo do fabricante.<sup>(11)</sup>

Em geral, a partição de comprimidos pode resultar em ausência de uniformidade entre as partes fracionadas, tornando-as maiores ou menores que o necessário, podendo resultar em dosagens subterapêuticas ou em sobredosagens, as quais podem causar ineficácia terapêutica ou toxicidade, respectivamente. Ainda, um comprimido dividido se apresenta mais vulnerável a alterações, tais como perda de sua resistência mecânica (friabilidade), possibilidade de contaminação microbiológica e alterações farmacocinéticas.<sup>(11)</sup>

É motivo de preocupação para certos profissionais de saúde que a estabilidade físico-química e a qualidade dos comprimidos partidos, possam diferir das características do produto intacto, especialmente quando armazenados pelo paciente por determinados períodos. A divisão do comprimido pode resultar no aumento da friabilidade e da ocorrência de fragmentação, além de potencialmente modificar o perfil de dissolução (em virtude de alterações na área superficial exposta) e aumentar processos de degradação, devido à maior exposição a fatores ambientais, como ar, umidade e luz.<sup>(16)</sup> Todavia, alguns estudos mostram que há alteração, enquanto outros afirmam que não. Dessa forma, os dados científicos e relatórios sobre a qualidade de comprimidos partidos quando armazenados por um tempo são insuficientes, não permitindo uma conclusão a respeito do tema.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo realizar o doseamento das metades de comprimidos partidos de hidroclorotiazida de 25 mg,

visando verificar se, quando há a partição, o paciente realmente ingere 50% da dose do medicamento. Para isso, é importante analisar a massa das metades, tendo em vista que é possível determinar que elas apresentam tamanhos diferentes, bem como a dosagem contida nelas, considerando que, se uma pesa mais que a outra, logo, uma deve apresentar uma dose maior que a outra. Além disso, o princípio ativo nem sempre está distribuído uniformemente pelo comprimido, o que também pode influenciar.

## Materiais e Métodos

O teste foi realizado segundo procedimento de Uniformidade de Doses Unitárias, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição,<sup>(17)</sup> com ajuste das diluições para meio comprimido. Foram testados comprimidos sulcados de hidroclorotiazida de 25 mg, de quatro fabricantes diferentes, sendo eles um referência (R, Clorana<sup>®</sup>) e três genéricos (G1, G2 e G3), tendo sido o G3 fornecido pela Farmácia Universitária da UEL, disponibilizado pelo SUS. Na análise das bulas dos quatro fabricantes, verificou-se que apenas uma delas (G1) continha os dizeres: “Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado”, as outras bulas não apresentavam nenhuma informação sobre o assunto.

O teste de Uniformidade de Doses Unitárias pode ser realizado por dois diferentes métodos: variação de peso ou uniformidade de conteúdo. O método de variação de peso para comprimidos é utilizado quando a dose do fármaco é igual ou superior a 25 mg e a proporção também é igual ou superior a 25% da dose unitária. Já o método da uniformidade de conteúdo é utilizado quando a dose do fármaco é inferior a 25 mg ou a proporção menor que 25% da dose unitária.<sup>(18)</sup>

Os medicamentos R, G1 e G2 se enquadraram no método de uniformidade de conteúdo, pois suas proporções são menores que 25% da dose unitária. Por outro lado, o G3 se enquadrou no método de variação de peso, tendo em vista que apresenta 25 mg e proporção superior a 25% da dose unitária. No entanto, foi realizada uniformidade de conteúdo

para todos os medicamentos, para que eles fossem analisados igualmente, pelo mesmo procedimento.

A uniformidade de conteúdo para formas farmacêuticas sólidas prevê a análise individual de dez unidades, conforme indicado no método de doseamento previsto na monografia específica ou método analítico apropriado, seguido pelo cálculo do Valor de Aceitação (VA).<sup>(18)</sup>

### *Peso médio*

Assim sendo, primeiramente, foram pesados 20 comprimidos inteiros, individualmente, em balança analítica METTLER AE 200 e calculado o peso médio.<sup>(17)</sup> Na sequência, foram selecionados aleatoriamente dez comprimidos, os quais foram partidos ao meio por um cortador de comprimidos, e as 20 metades foram pesadas, para verificar a variação de massa. Destas metades, dez foram selecionadas aleatoriamente para dar continuidade ao teste e cada uma foi colocada em um gral. Vale ressaltar que todos os comprimidos foram partidos por apenas um indivíduo treinado, para que o processo fosse feito de forma eficiente.

### *Uniformidade de doses unitárias por uniformidade de conteúdo*

Com as dez amostras obtidas, as metades dos comprimidos foram trituradas com um pistilo. O pó resultante foi pesado em balança analítica METTLER AE 200 e transferido para um balão volumétrico de 50 mL. Foi adicionado ao balão cerca de 25 mL de NaOH 0,1M e levado ao ultrassom por 20 minutos. Após este tempo, completou-se o volume do balão com NaOH 0,1M e a solução obtida foi homogeneizada manualmente e filtrada em um béquer com papel de filtro. Sequencialmente, transferiu-se 3 mL do filtrado para outro balão de 50 mL, através de uma micropipeta. Então, completou-se o volume do balão com água destilada e a solução obtida foi homogeneizada manualmente.

Foi preparada solução padrão utilizando substância de referência de hidroclorotiazida, com pureza de 100%, fornecida pela Sandoz. A solução

foi preparada nas mesmas condições, com os mesmos solventes, tendo sido feita a tomada de ensaio com 12,5 mg, que é a quantidade de princípio ativo esperada em meio comprimido.

Então foi realizada a leitura das amostras no espectrofotômetro Shimadzu UV-VIS 1800 no comprimento de onda de 273 nm, utilizando NaOH 0,1M para ajuste do zero. A partir dos resultados obtidos, foi calculado o teor em % de hidroclorotiazida em cada amostra, considerando a quantidade especificada pelo fabricante de 25 mg.<sup>(17,19)</sup>

Por fim, foi calculado o valor de aceitação, de acordo com as especificações da Farmacopeia. A fórmula geral é dada por  $VA = |M - \bar{X}| + ks$ , na qual M retrata um valor de referência que varia dependendo de qual condição a amostra se encaixa,  $\bar{X}$  representa a média dos conteúdos individuais da quantidade declarada (expressa em porcentagem), k indica a constante de aceitabilidade (sendo 2,4 para  $n = 10$  e 2,0 para  $n = 30$ ), e s o desvio padrão da amostra.<sup>(18)</sup> Os valores obtidos no doseamento foram multiplicados por 2 antes de serem aplicados na fórmula, tendo em vista que esta é aplicada para valores na faixa de 100%.

Os medicamentos R, G1 e G2 se enquadraram na condição 1b, na qual  $T \leq 101,5$ ,  $\bar{X} < 98,5$  e  $M = 98,5$ , por isso, foi utilizada a fórmula  $VA = 98,5 - \bar{X} + ks$ . Já o G3 se enquadrou na condição 1c, na qual  $T \leq 101,5$ ,  $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$  e  $M = \bar{X}$ , levando à utilização da fórmula  $VA = ks$ . Conforme as especificações, o valor máximo permitido para o VA é  $\leq 15$ .

Os cálculos foram feitos manualmente, com auxílio de uma calculadora científica. Já as tabelas foram feitas através do programa Microsoft Excel 2016.

## Resultados e Discussão

### Peso médio

Primeiramente, é importante analisar as massas dos comprimidos. Em relação ao peso médio (PM), todos os medicamentos foram aprovados. De acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, para comprimidos não revestidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, os limites de variação são de  $\pm 7,5\%$ . São permitidos até dois comprimidos fora dos limites especificados, porém não deve haver nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens especificadas.<sup>(17)</sup> Nenhum comprimido ficou fora dos limites estabelecidos e o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) também foram aceitáveis (Tabela 1).

Entretanto, ao partir os comprimidos, é possível observar visualmente e confirmar após as pesagens, a discrepância entre as massas das metades. Com isso, já se pode prever que haverá diferença entre as doses administradas ao paciente. Além disso, o desvio padrão e coeficiente de variação também não foram satisfatórios, sendo extremamente altos, como demonstrado na Tabela 1 abaixo.

**Tabela 1** - Resultados obtidos em relação aos pesos dos comprimidos de hidroclorotiazida íntegros e particionados.

	PM íntegros (mg)	DP íntegros	CV íntegros (%)	PM metades (mg)	DP metades	CV metades (%)
<b>R</b>	110,625	0,0022	1,99	53,745	11,97	22,28
<b>G1</b>	123,690	0,0033	2,65	61,765	15,12	24,48
<b>G2</b>	114,670	0,0032	2,79	55,685	13,88	24,93
<b>G3</b>	83,085	0,0011	1,26	40,8	7,31	17,91

**Legenda:** PM: peso médio; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação.

**Fonte:** as próprias autoras, 2024.

Com isso, percebe-se que há pouca variação em relação às massas dos comprimidos inteiros. Já em relação aos medicamentos partidos, há uma grande variação, levando em consideração que o coeficiente de variação é aceitável geralmente até 5%<sup>(20)</sup> e o menor valor encontrado foi 17,91%, o que também foi evidenciado pelo desvio padrão.

O medicamento que apresentou menor variação de massa em comparação aos outros foi o G3, apesar de também alta.

Pode-se calcular também a variação em relação à massa obtida quando comparado à massa esperada, conforme demonstrado na Tabela 2, a seguir.

**Tabela 2** - Variação em relação à massa teórica dos comprimidos partidos de hidroclorotiazida.

Medicamento	Variação média da massa (%)	Comprimidos com variação > 10% (%)	Comprimidos com variação > 20% (%)
<b>R</b>	17,57	50	30
<b>G1</b>	22,29	50	40
<b>G2</b>	22,15	25	60
<b>G3</b>	16,72	50	35
<b>Média geral</b>	19,68	44	41

Fonte: as próprias autoras, 2024.

O medicamento G1, que apresentou maior desvio padrão em relação às massas das metades, foi também o que apresentou maior variação média de massa e maior porcentagem total de comprimidos variantes (90%). Ademais, o G3, que apresentou menor desvio padrão e coeficiente de variação em relação às massas das metades, foi também o que apresentou menor variação média de massa (Tabelas 1 e 2).

Os resultados acima estão de acordo com o apresentado por Vieira *et al.*,<sup>(21)</sup> que dizem que todos os comprimidos íntegros atenderam às especificações, enquanto em relação às metades oriundas do processo de partição, os resultados demonstraram não conformidade, verificando-se elevada variação entre as metades pesadas. No caso, a variação média de massa foi de 19,68% (Tabela 2), valor relativamente alto, levando em consideração que, teoricamente, espera-se que o comprimido seja partido exatamente no meio, apresentando duas metades com massas iguais e, portanto, dosagens iguais.

Também condizem com os dados apresentados por Buttow *et al.*,<sup>(7)</sup> em que, em seus experimentos, em média 32,5% dos comprimidos testados

apresentaram variações maiores que 10% em relação à massa esperada. Já de acordo com McDevitt *et al.*,<sup>(22)</sup> 41% dos comprimidos testados apresentaram variação maior que 10%, enquanto 12% apresentaram variação maior que 20%, semelhante aos resultados aqui obtidos, haja vista que 44% dos comprimidos apresentaram variação maior que 10% e 41% apresentaram variação maior que 20%.

Ademais, a Farmacopeia Americana (USP) determina uma faixa de aceitabilidade para a massa dos comprimidos de 85%-115%, não podendo haver nenhuma unidade fora da faixa de 75%-125%.<sup>(23)</sup> Estes critérios são definidos para comprimidos íntegros, mas podem ser estendidos para avaliar tais parâmetros em partes de comprimidos partidos.<sup>(12)</sup> Nesta análise, todos os medicamentos apresentaram variação média fora da faixa de aceitabilidade e todos apresentaram também mais de uma unidade fora da faixa especificada. Da mesma forma, no estudo de Teng *et al.*,<sup>(24)</sup> dos oito medicamentos reprovados, todos apresentavam grande variação de massa das metades, estando fora da faixa aceitável. Dentre os 11 medicamentos testados por eles, que continham diferentes princípios

ativos, os oitos reprovados não apresentavam nenhuma característica física visível em comum que explicasse a falta de uniformidade após a partição.

Outro fator importante a ser analisado é a perda de pó decorrente da partição. Os resultados encontrados foram reunidos na Tabela 3.

**Tabela 3** - Perdas médias resultantes da partição dos comprimidos de hidroclorotiazida.

Medicamento	Perda de massa média (%)	Equivalente em princípio ativo (mg)	Maior perda (%)
R	2,20	0,55	5,33
G1	0,39	0,10	0,97
G2	2,85	0,71	17,71
G3	1,72	0,43	6,57
Média	1,79	0,45	7,65

Fonte: as próprias autoras, 2024.

A partir da análise da tabela, é possível concluir que em todos os medicamentos analisados houve alguma perda durante a partição, sendo que a maior foi evidenciada pelo G2, no qual foi perdido em média 2,85% da massa do comprimido, o que equivale a 0,71 mg de princípio ativo. A partir daí, já se percebe que a dosagem a ser recebida pelo paciente não será adequada, pois houve perda do fármaco. Dentre os quatro medicamentos, o G2 foi também o que apresentou maior coeficiente de variação tanto em relação às massas dos comprimidos inteiros quanto em relação às massas dos comprimidos partidos, permitindo a correlação, dessa forma, entre a maior variação de massa com a maior perda.

Tais resultados estão de acordo com Teng *et al.*,<sup>(24)</sup> no qual a perda de massa resultante da partição foi relativamente baixa, sendo menor que 3%, em média, e a maior perda em um comprimido foi de 14,4%. Com isso, os dados são semelhantes aos obtidos no presente estudo, no qual a perda média foi de 1,79%, enquanto a maior perda em um comprimido foi de 17,7% no G2 (Tabela 3).

Os resultados apresentados em nossa pesquisa também concordam com os resultados publicados por Elliott *et al.*,<sup>(25)</sup> em que a perda de massa

média entre os comprimidos partidos no estudo variou de 0,22% a 3,75% e a maior perda sucedida foi de 23,5%. Ademais, Biron *et al.*<sup>(26)</sup> relataram perdas de até 14% ao partir um comprimido em dois e de até 27% ao partir um comprimido em quatro, mostrando que, quanto mais vezes o comprimido é partido, maior a perda de pó e, conseqüentemente, de princípio ativo.

#### *Uniformidade de doses unitárias*

O teste de Uniformidade de Doses Unitárias possibilita avaliar a quantidade de fármaco contida em unidades individuais de um lote de um medicamento e verificar se estas quantidades são uniformes, considerando as unidades testadas. É aplicável às formas farmacêuticas que contenham um ou mais fármacos, sendo importante para assegurar que o medicamento realmente está sendo comercializado na dosagem declarada pelo fabricante, evitando sub ou sobredosagens.<sup>(18)</sup>

Logo, deve-se verificar o teor de hidroclorotiazida encontrado em cada comprimido testado, para verificar se a dose administrada ao paciente será adequada. Os resultados encontrados foram agrupados na Tabela 4.

**Tabela 4** - Valores práticos dos teores de hidroclorotiazida encontrados pelo método espectrofotométrico de Uniformidade de Dose Unitária em meio comprimido.

Comprimido	R - Teor (%)	G1 - Teor (%)	G2 - Teor (%)	G3 - Teor (%)
1	29,60	49,54	36,04	58,75
2	42,82	53,24	46,60	39,74
3	39,37	65,05	52,48	43,11
4	49,05	40,32	37,34	64,54
5	64,38	53,17	58,11	43,59
6	28,96	34,07	39,35	61,63
7	35,79	35,93	55,56	38,46
8	55,22	61,97	71,17	40,66
9	58,32	24,07	36,15	53,35
10	50,92	53,73	41,62	49,41
<b>Média</b>	45,44	47,11	47,44	49,32
<b>Média na faixa de 0-100%</b>	90,88	94,22	94,88	98,64
<b>DP</b>	12,12	13,07	11,68	9,69
<b>CV</b>	26,67	27,74	24,62	19,65

**Legenda:** DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação.

**Fonte:** as próprias autoras, 2024.

Para uma análise mais detalhada, pode-se calcular os supostos teores de hidroclorotiazida nas metades que não foram testadas, a partir dos valores dos pesos médios, das massas das metades, e da quantidade especificada pelo fabricante: 25 mg. Os resultados obtidos foram explicitados na Tabela 5.

**Tabela 5** - Valores teóricos dos teores de hidroclorotiazida nas metades dos comprimidos partidos não testados.

Comprimido	R - Teor (%)	G1 - Teor (%)	G2 - Teor (%)	G3 - Teor (%)
1	62,37	40,67	54,15	41,16
2	53,51	40,83	28,86	49,11
3	58,39	66,78	34,01	53,56
4	49,54	52,55	60,61	38,51
5	29,11	41,39	40,81	51,15
6	63,37	59,58	61,74	36,11

*Continua*

Continuação

7	55,50	60,88	47,88	59,46
8	41,40	30,24	31,92	56,09
9	41,13	67,67	61,13	43,69
10	47,82	40,58	60,08	36,47
<b>Média</b>	50,21	50,12	48,12	46,53
<b>Média na faixa de 0-100%</b>	100,42	100,24	96,24	93,06
<b>DP</b>	10,74	13,06	13,23	8,48
<b>CV</b>	21,39	26,06	27,50	18,22

**Legenda:** DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação.

**Fonte:** as próprias autoras, 2024.

Percebe-se então que, em todos os medicamentos, tanto nos valores teóricos quanto práticos, apesar das médias estarem próximas a 50%, os valores individuais demonstram grande discrepância entre si, o que mostra que a média pode mascarar a real situação. Observa-se que as metades não são divididas igualmente e, conseqüentemente, as dosagens também não são.

Considerando que comumente os pacientes partem os comprimidos, as vezes até vários de uma vez, os armazenam e vão tomando as metades conforme necessário, as dosagens apresentaram grande variação. O esperado era que o paciente recebesse 50% da dose, ou seja, 12,5 mg de hidroclorotiazida cada vez, o que foi demonstrado pelos resultados que não ocorre. Na maioria das vezes, ou ele toma uma dose menor ou maior, o que, ainda mais se tratando de hipertensão arterial, no caso da hidroclorotiazida, leva a um risco de descontrole da pressão arterial, devido ao fato de o paciente não tomar uma dose constante, mas uma dose variada a cada vez.

Verifica-se também que o G1, apesar de ter sido o que menos perdeu massa durante a partição, foi o que mais apresentou variação nos teores (Tabela 4). Já o G3, que apresentou menor variação de massa, foi também o que apresentou menor variação de teor (Tabela 4).

O estudo de Buttow *et al.*<sup>(7)</sup> apresentou resultados semelhantes, em que o resultado do processo de partição de comprimidos de 50 mg de hidroclorotiazida apresentou diferença significativa na uniformidade de massa e de conteúdo. Os DP e CV encontrados foram elevados, assim como os apresentados neste trabalho. Contudo, ao analisar as médias dos teores e a especificação farmacopeica do medicamento (de 93,0% a 107,0%), todos os medicamentos testados seriam aprovados, apesar da grande variação.

Comparando com a especificação da monografia de comprimidos de hidroclorotiazida, o teor deve estar entre 93,0%-107,0%.<sup>(17)</sup> Sendo assim, pela média, apenas o R seria reprovado (*vide* Tabela 4). No entanto, mais uma vez a média estaria mascarando a real situação. Ao analisar individualmente cada teor, verifica-se uma enorme variação, o que não permitiria aprovar nenhum dos medicamentos.

Considerando que o intervalo de teor apresentado na Farmacopeia se refere a comprimidos inteiros, para a análise dos comprimidos partidos pode-se considerar metade deste valor de referência, ou seja, de 46,5%-53,5%. Dessa forma, verifica-se que, dentre as 40 metades testadas no total, 33 unidades se encontraram fora do padrão, ou seja, apresentaram teores fora da faixa esperada

(Tabela 4). Este número é muito alto, demonstrando que o processo de partição dos comprimidos não foi eficaz.

Os resultados apresentados também corroboram com os de Teng *et al.*,<sup>(24)</sup> nos quais, de 11 medicamentos avaliados, oito foram reprovados no teste de uniformidade de dose unitária após a partição. De acordo com a USP, o maior CV aceitável neste procedimento é de 6%. Tanto no experimento de Teng *et al.*,<sup>(24)</sup> quanto no presente estudo (Tabela 4), os valores encontrados foram maiores que o máximo permitido.

Enfim, com base nos valores práticos encontrados, foi calculado o valor de aceitação, para concluir se os medicamentos estariam aprovados

ou reprovados no ensaio de uniformidade de doses unitárias. No primeiro estágio, no qual se testam dez unidades, todos os medicamentos foram reprovados, pois os VA foram maiores que 15 (Tabela 6).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6<sup>a</sup> edição, o correto seria seguir para um segundo estágio e testar mais 20 unidades, calculando então um novo VA com a média das 30 unidades. Entretanto, dentre estas 30 unidades, não deve haver nenhuma menor que 0,75M e nenhuma maior que 1,25M, caso contrário, o lote é reprovado.<sup>(17)</sup> No caso, nos quatro fabricantes testados houve alguma unidade fora destes limites, o que não fez necessário dar seguimento a um segundo estágio, conforme dados expressos na Tabela 6.

**Tabela 6** - Valores de aceitação e unidades fora dos limites especificados para Uniformidade de Dose Unitária.

	VA	Unidades menores que 0,75M	Unidades maiores que 1,25M
<b>R</b>	36,70	3	1
<b>G1</b>	35,65	3	2
<b>G2</b>	31,65	2	1
<b>G3</b>	23,24	-	1

**Nota:** M: valor de referência que varia de acordo com qual condição a amostra se enquadra. No caso, é equivalente a 98,5 para R, G1 e G2 e equivalente à média dos teores na faixa de 0-100% para G3.

**Fonte:** as próprias autoras, 2024.

Pela análise das tabelas, é notável que o G3, que apresentou menor variação de massa e de teor, foi também o que apresentou menor valor de aceitação (ainda que maior que o máximo permitido) e menos unidades fora dos limites estabelecidos. Da mesma forma, o G1, que apresentou maior variação de teor, foi o que apresentou mais unidades fora dos limites estabelecidos, resultado em concordância com as informações fornecidas na bula deste medicamento, que continha a orientação “este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado”. Vale citar que, as bulas dos demais fabricantes

não apresentavam qualquer recomendação específica sobre partição.

Diante do exposto, o processo de partição de comprimidos pode ser mais fácil e seguro quando alguns critérios específicos do medicamento e do paciente estão de acordo. Tamanho, formato e dureza do comprimido têm um papel importante na decisão de parti-lo ou não. Comprimidos contendo fármacos com um amplo índice terapêutico e uma ampla meia-vida são melhores candidatos à divisão.<sup>(27)</sup> Além disso, a prática pode não causar problemas para pacientes utilizando medicamentos

com baixa toxicidade e relação dose-resposta ampla, porém não é recomendada para pacientes utilizando drogas com toxicidade mais substancial ou com curva dose-resposta com maior declive.<sup>(24)</sup>

Ressalta-se que a variação de conteúdo nos comprimidos partidos pareceu estar atribuída à variação de massa devido à fragmentação ou à perda de pó durante o processo de partição.<sup>(27)</sup> Os resultados deste estudo demonstraram assim que houve grandes variações nas concentrações do fármaco, encontradas em cada uma das partes dos comprimidos, estando de acordo com dados encontrados na literatura. Considerando que a hipertensão é uma doença grave e requer esquema posológico rígido, variações na dosagem podem influenciar significativamente o tratamento do hipertenso. Dessa forma, pode-se inferir que a prática de partição de comprimidos não se mostra segura, comprometendo a eficiência e a segurança do tratamento.<sup>(7)</sup>

Algo que também pode influenciar é o método de partição, sendo os mais comumente utilizados a faca, as mãos e os partidores de comprimidos, como o utilizado neste estudo. Estes últimos são úteis por facilitarem o procedimento e promoverem maior segurança. Entretanto, apesar de aumentarem a precisão do corte, exigem certo grau de destreza manual para posicionar o comprimido, o que pode ser um empecilho para idosos, por exemplo. Carr-Lopez *et al.*<sup>(28)</sup> estudaram a aceitação dos partidores pelos pacientes. A maioria relatou facilidade de uso, não desperdício do medicamento e melhora de adesão ao tratamento. Por outro lado, 6% não aprovaram essa técnica e se sentiram desmotivados pelo tratamento, sendo que a desigualdade entre as partes foi a justificativa mais frequente, fato que também foi observado nesta pesquisa.<sup>(12)</sup> Ainda, outra desvantagem é que pode haver contaminação cruzada, se medicamentos diferentes forem cortados utilizando o mesmo cortador, sem contar a lâmina afiada que pode causar acidentes.<sup>(29)</sup>

De modo geral, faltam estudos e parâmetros de controle de qualidade para comprimidos partidos. A USP estabelece critérios para comprimidos

inteiros em relação à variação de massa e à uniformidade de conteúdo, os quais podem ser estendidos para avaliar tais parâmetros em partes de comprimidos partidos. A Farmacopeia Europeia, em 2001, foi a primeira a incluir o teste de homogeneidade de conteúdo ou de massa para partes subdivididas de comprimidos sulcados.<sup>(12,30)</sup> Em contrapartida, a Farmacopeia Brasileira não apresenta nenhum critério ou teste relacionado a comprimidos partidos. Com isso, há uma falta de informações concretas sobre o tema, fazendo-se necessário mais estudos sobre o assunto, bem como o estabelecimento de normas regulatórias.

Algumas possibilidades para melhorar os problemas em relação à partição de comprimidos seriam instruir os pacientes em como realizar o processo (por exemplo, com instruções verbais e escritas providas pelo farmacêutico), uso de partidores de comprimidos (que, apesar das desvantagens anteriormente citadas, se mostram como a técnica mais fácil) ou dispensação do medicamento já cortado (auxiliando pacientes que tenham dificuldade em fazê-lo).<sup>(29)</sup>

Também seria importante propor alguns critérios acerca do tema. Por exemplo, poderiam ser feitos testes *in vitro* para avaliar a capacidade de quebra do comprimido e também *in vivo* com o medicamento já partido, visando verificar sua eficácia. Além disso, poderiam ser estabelecidos alguns parâmetros, como um critério de uniformidade de massa para as partes subdivididas e uma perda de massa máxima durante a partição, como, por exemplo, o comprimido não poderia perder mais de 1% de sua massa durante a partição.<sup>(29)</sup>

Em suma, para a partição, é recomendável que o comprimido seja sulcado, apresente baixa toxicidade, janela terapêutica larga, meia-vida relativamente longa, seja custo-efetivo para partição e não tenha revestimento de liberação entérica ou formulação de liberação prolongada. Sendo necessária a partição, recomenda-se que seja apenas pela metade, considerando que há perda de fármaco proporcionalmente ao número de vezes em que o comprimido é partido.<sup>(16)</sup> Deve-se analisar com

cautela cada situação, pois, caso a divisão não seja necessária para a flexibilização da dose e não seja essencial para a redução de custos, o ideal seria que o comprimido não fosse partido.<sup>(12)</sup>

Portanto, não pode ser generalizado que a partição de comprimidos compromete a precisão da dosagem, por isso a prática ainda pode ser empregada em casos nos quais as vantagens superam as desvantagens. Não obstante, o recomendado seria que as indústrias disponibilizassem no mercado novas dosagens de medicamentos que já são comercializados (como a hidroclorotiazida de 12,5 mg, no caso) ou que os tratamentos fossem adaptados para formas farmacêuticas líquidas, quando possível, para evitar as desvantagens relacionadas à partição de comprimidos.<sup>(31)</sup>

Para os casos em que não é possível encontrar formas farmacêuticas na dosagem recomendada, sugere-se a discussão com profissionais de saúde habilitados para a adequação da prescrição e/ou posologia e, da mesma forma, a avaliação do custo benefício da realização desta prática.<sup>(7)</sup> Logo, o farmacêutico possui um papel de suma importância neste cenário, cabendo a ele verificar as informações do produto antes de recomendar a partição de comprimidos e orientar os pacientes a respeito da execução, como instruções sobre o uso correto dos partidores e sobre o armazenamento apropriado das partes subdivididas.<sup>(12)</sup>

## Conclusão

Em suma, os experimentos demonstraram que a partição de comprimidos não é um método eficiente, não originando duas metades iguais, como o esperado, mas duas metades com massas diferentes e, conseqüentemente, dosagens diferentes. Tal fato pode acarretar uma subdosagem, o que pode causar uma ineficiência terapêutica, ou uma sobredosagem, que pode levar à toxicidade, ambos os cenários podendo causar danos à saúde do paciente.

Todavia, não se pode generalizar que a prática nunca deve ser realizada. Deve-se analisar as

vantagens e desvantagens e, caso, a prática se faça realmente necessária, é importante que o paciente seja orientado por um profissional de saúde qualificado, idealmente um farmacêutico, sobre como realizá-la da melhor forma, visando minimizar os danos. Ademais, faz-se necessário mais estudos acerca do tema, visando a definição de parâmetros de qualidade acerca de comprimidos partidos e até mesmo o desenvolvimento de métodos mais eficazes para a partição.

## Agradecimentos

As autoras agradecem o Laboratório de Análises Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina (UEL) pela disponibilização dos materiais e equipamentos e pelo suporte técnico envolvendo a análise, e à indústria farmacêutica Sandoz (Cambé, Paraná, Brasil) pela doação do padrão de referência de hidroclorotiazida.

## Referências

- 1 Bakris GL. Hipertensão arterial [Internet]. Chicago: University of Chicago School of Medicine; 2023 [cited 2024 May 16]. Available: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/hipertens%C3%A3o-arterial/hipertens%C3%A3o-arterial>.
- 2 McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
- 3 Ministério da Saúde (BR). Hipertensão (pressão alta) [Internet]. 2024 [citado 2024 maio 16]. Disponível: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao#:~:text=A%20hipertens%C3%A3o%20arterial%20ou%20press%C3%A3o,\(ou%2014%20por%209\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao#:~:text=A%20hipertens%C3%A3o%20arterial%20ou%20press%C3%A3o,(ou%2014%20por%209)).
- 4 Ministério da Saúde (BR). Relatório aponta que número de adultos com hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil [Internet]. 2022 [citado

- 2024 maio 16]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/relatorio-aponta-que-numero-de-adultos-com-hipertensao-aumentou-3-7-em-15-anos-no-brasil>.
- 5 Ministério da Saúde (BR). Estatísticas [Internet]. 2017 [citado 2024 maio 16]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao/estatisticas>.
  - 6 Organização Pan-Americana da Saúde. Mundo tem mais de 700 milhões de pessoas com hipertensão não tratada [Internet]. 2021 ago 25 [citado 2024 maio 16]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/25-8-2021-mundo-tem-mais-700-milhoes-pessoas-com-hipertensao-nao-tratada>.
  - 7 Buttow AA, Primo FT, Rocha ASR, Hertzog GI, Ferreira M, Nogueira BB. Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* [Internet]. 2012 [citado 2024 maio 16];33(4):555-60. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/259/257>.
  - 8 Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos [Internet]. [citado 2024 maio 16]. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod\\_resource/content/0/Comprimidos%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod_resource/content/0/Comprimidos%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf).
  - 9 Sociedade de Cardiologia. Diuréticos [Internet]. 2024 [citado 2024 maio 16]. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/area-cientifica/diureticos.asp>.
  - 10 Ministério da Saúde (BR). RENAME 2022 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2024 maio 16]. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>.
  - 11 Lima TC, Unfer TC, Matos LEO, Carneiro TO. Partição de comprimidos. *CIMUFS-LAG* [Internet]; 2018 [citado 2024 maio 16];17(1). Disponível: [https://cimufslag.ufs.br/uploads/content\\_attach/path/27635/Maio\\_2018\\_-\\_Parti\\_o\\_de\\_comprimidos.pdf](https://cimufslag.ufs.br/uploads/content_attach/path/27635/Maio_2018_-_Parti_o_de_comprimidos.pdf).
  - 12 Conti MA, Adelino CC, Leite LB, Vasconcelos SB. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. *Farmacoterapêutica* [Internet]. 2007 [citado 2024 maio 16];12(7). Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/7/35a40.pdf>.
  - 13 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução nº 769, de 12 de dezembro de 2022. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde [Internet]. [citado 2024 maio 16]. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6165008/RDC\\_769\\_2022\\_.pdf/f2ae47ac-dd5b-42c4-9d64-875315028dda](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6165008/RDC_769_2022_.pdf/f2ae47ac-dd5b-42c4-9d64-875315028dda).
  - 14 Teixeira MT, Sá-Barreto LCL, Silva DLM, Cunha-Filho MSS. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2016 [citado 2024 maio 16];39(6):372-7. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2016.v39n6/372-377/pt>.
  - 15 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências [Internet]. [citado 2024 maio 16]. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%281%29RDC\\_73\\_2016\\_COMP.pdf/427b5561-7f13-453c-b8dd-83cce-48f6f23](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%281%29RDC_73_2016_COMP.pdf/427b5561-7f13-453c-b8dd-83cce-48f6f23).
  - 16 Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, Faustino PJ, Sayeed VA, Khan MA. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. *Int J Pharm*. 2008;350(1-2):65-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.041.
  - 17 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). *Farmacopeia Brasileira*. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
  - 18 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consulta Pública nº 1151/2023: revisão do método geral 5.1.6: uniformidade de doses unitárias [Internet]. 2023 [citado 2024 maio 22]. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6558731/Minuta+com+itens+CP+5.1.6+UNIFORMIDADE+DE+DOSE>

- S+UNIT%C3%81RIAS.pdf/3b0bb25d-e638-404b-9db1-8f291b5f2aa8.
- 19 Ferreira TF, Mourão ASR, Ribeiro LAL, Freitas MB. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* [Internet]. 2013 [citado 2024 maio 16];34(1):63-8. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/238-Article%20Text-718-1-10-20190911.pdf>.
  - 20 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos” [Internet]. [citado 2024 maio 16]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899\\_29\\_05\\_2003.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html).
  - 21 Vieira CA, Barbieri RS, Alves RS, Fontes AGM, Pereira JVF, Andrade MV, *et al.* Avaliação do processo de partição em comprimidos de captopril 50 mg. *In: Anais do 48º Congresso Brasileiro de Química* [Internet]; 2008; Rio de Janeiro: CBQ; 2008 [citado 2024 maio 16]. Disponível em: <https://www.abq.org.br/cbq/2008/trabalhos/4/4-64-113.htm>.
  - 22 McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193-7. doi: 10.1002/j.1875-9114.1998.tb03838.x.
  - 23 United States Pharmacopoeia. USP 37-NF 32 [Internet]. Rockville: USP/NF; 2014 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-37-nf-32>.
  - 24 Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42(2):195-9. doi: 10.1331/108658002763508489.
  - 25 Elliott I, Mayxay M, Yeuichaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Health*. 2014;19(7):754-60. doi: 10.1111/tmi.12309.
  - 26 Biron C, Licznar P, Hansel S, Schved JF. Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters. *Thromb Haemost*. 1999;82(3):1201.
  - 27 Helmy SA. 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*. 2015;21(1):76-86. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.1.76.
  - 28 Carr-Lopez SM, Mallett MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(23):2707-8. doi: 10.1093/ajhp/52.23.2707.
  - 29 Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;53(2):139-45. doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4.
  - 30 European Pharmacopoeia. *Farmacopeia Europeia* [Internet]. 10ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2022 [cited 2024 May 16]. Available: <https://www.pharmabooks.com.br/farmacopeias/european-pharmacopoeia-farmacopeia-europeia/european-pharmacopoeia-10-2022-farmacopeia-europeia-10a-edicao-2022-suplementos-10-6-10-8-versao-eletronica-online-download>.
  - 31 Eserian JK, Lombardo M, Chagas JR, Galduróz JCF. Actual *versus* expected doses of half tablets containing prescribed psychoactive substances: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1):17r02211. doi: 10.4088/PCC.17r02211.

*Recebido em: 26 out. 2024*

*Aceito em: 27 nov. 2024*