

---

# Avaliação da partição de comprimidos de varfarina através de três métodos de corte

*Evaluation of the split of warfarin tablets by three cutting methods*

Beatriz Lopes Tecedor Bassi<sup>1</sup>, Miriam Marcolan de Mello<sup>1</sup>, Wendel Simões Fernandes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Farmácia da Universidade Paulista, São José dos Campos-SP, Brasil.

---

## Resumo

**Objetivo** – Averiguar a alteração de peso e índice de massa perdida e se esta técnica da partição é confiável e se poderá causar algum dano ao paciente. Faz-se necessário, portanto, mediante comprovação laboratorial, discutir se a partição pode causar mudanças na absorção de comprimidos inteiros comparado com os partidos e verificar se o paciente está aderindo fielmente ao tratamento médico e no futuro, não desenvolver sérios efeitos colaterais. A partição de comprimidos é uma técnica utilizada por milhões de pacientes por diversas razões como ajuste de dose que lhes foi receitada, melhora na deglutição, economia na compra do medicamento ou ainda iniciativa do próprio paciente por desejar dose menor. Porém, quando há partição, o comprimido nem sempre é dividido perfeitamente ao meio, ocasionando presença de pós e fragmentos, com conseqüente perda de massa. **Métodos** – Por meio do teste físico de pesagem com balança, será avaliado o peso médio e índice de massa perdida dos comprimidos, comparando três técnicas de corte: faca, mão e cortador e determinando qual acarreta menor diferença de corte e é a menos prejudicial ao consumidor. **Resultados** – A partir dos experimentos laboratoriais, provou-se que a mão é o método que apresenta menor desvio padrão, portanto melhor divisão e menor índice de massa perdida. **Conclusão** – É importante destacar que ao diminuir a superfície de contato do comprimido durante a absorção, sua farmacocinética fica comprometida e pode não gerar o efeito terapêutico desejado, qualificando a prática de partição de comprimidos uma técnica não confiável.

**Descritores:** Comprimidos; Varfarina; Absorção

## Abstract

**Objective** – To investigate the alteration of weight and index of loss mass and if this is a trustful split technique and if could cause any damage to the patient. So, it's necessary by experimental proof, discuss if the partition can cause absorption changes between full and half tablets and verify if the patient is following to the treatment faithfully, and if, he could develop serious side effects in the future. The split of tablets is a technique used by millions of patients by several reasons such as dose adjustment which was prescribed, swallowing improvement, savings on medicines purchasing or patient himself initiative for taking lower dose. However, when the partition is made, the tablet is not always divided perfectly in half, providing powder and fragments presence, and consequently, loss of mass. **Methods** – Through physical testing of weighing, the average weight and index of loss mass of the tablets will be evaluated, comparing three kinds of cutting technique: knife, hand and cutter, determining which one will result in less difference of cutting and it's the less harmful to the consumer. **Results** – From the laboratorial experiments, it has been proved the hand is the method that shows less standard deviation, so, the best division and smaller index of loss mass. **Conclusions** – It is important to note that while decreasing the tablet surface contact during absorption, pharmacokinetics is compromised and may not generate the desired therapeutic effect, describing the practice of tablets partition an unreliable technique.

**Descriptors:** Tablets; Warfarin; Absorption

---

## Introdução

A produção e dispensação de medicamentos no Brasil crescem em alta velocidade, atendendo às necessidades de milhares de brasileiros. Uma das formas de apresentação mais comercializadas desses medicamentos é o comprimido, uma forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não<sup>1</sup>.

Diante de várias posições sobre qual procedimento a ser adotado durante um tratamento médico mediante ao ajuste da dose conveniente para o paciente, surgem vários questionamentos que envolvem a partição do comprimido, a farmácia magistral com o ajuste indivi-

dual das doses e o paciente que procura resultados terapêuticos e economia<sup>2</sup>. Como são apresentadas diferentes doses do mesmo fármaco, ocorrem alguns problemas quanto à aderência correta à posologia. Em algumas situações, os pacientes dividem o comprimido para reduzir o custo das medicações<sup>3</sup>. De acordo com uma pesquisa realizada por Rodenhuis *et al.* (2004)<sup>4</sup>, as razões da partição são as de que a dose que precisava de divisão foi prescrita ou foi dividida por iniciativa do próprio paciente, para facilitar a deglutição ou ainda porque o paciente escolheu tomar uma dose menor.

A partição de comprimido ao meio é um procedimento comumente praticado por leigos e, esporadicamente, pelos profissionais de saúde. Mesmo com a utilização de aparelhos responsáveis pela partição do comprimido sua aplicação não se estende a todos os medicamentos<sup>3</sup>.

Alguns comprimidos apresentam uma marcação na superfície, o que pode levar o paciente à partição do mesmo. Porém, dificuldade ao quebrar comprimidos sulcados é frequentemente reportada, principalmente por pessoas idosas<sup>5</sup>. Outro problema na partição de comprimidos sulcados é a inadequação da quebra. A variação do teor da droga nos comprimidos partidos pareceu ser atribuída primariamente à variação de peso apresentada ao se realizar a partição, aparecendo pó e fragmentos do medicamento<sup>6</sup>. Em razão desta fragmentação, há perda de massa da unidade posológica, levando o paciente a tomar uma dose inadequada. Muitos pacientes experimentaram uma performance insatisfatória com comprimidos sulcados<sup>7</sup>. Isso acarreta sérios fatores que podem reduzir a eficiência da terapia com a droga<sup>8</sup>.

No caso de medicamentos de índice terapêutico estreito, os quais apresentam o valor da dose tóxica mediana (TD50) bastante próxima do valor da dose eficaz mediana (ED50)<sup>9</sup>, as complicações podem ser mais sérias com efeitos colaterais mais graves e gerando um grande risco à saúde do paciente.

Um exemplo é a Varfarina, um fármaco anticoagulante de baixo índice terapêutico, disponível nas doses de 1mg, 2,5mg, 5mg e 7,5mg<sup>10</sup> utilizado em doenças tromboembólicas, as quais podem causar consequências graves ao paciente, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

O medicamento interfere com a carboxilação  $\gamma$  pós-translacional dos resíduos de ácido glutâmico nos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Isso se dá pela inibição competitiva da redução enzimática da vitamina K à sua forma ativa hidroquinona (Rang & Dale)<sup>11</sup>.

Como a partição de comprimidos é uma técnica muito utilizada por pacientes para ajustar uma dose prescrita e é um procedimento que pode modificar a dose de um fármaco, podendo proporcionar uma subdose e consequente ausência de ação terapêutica, faz-se necessário, mediante comprovação laboratorial, discutir se a partição pode causar mudanças na absorção de comprimidos inteiros comparado com os partidos e verificar se o paciente está aderindo fielmente ao tratamento médico.

O trabalho avaliará, através de experimentos físicos, a possibilidade de partição do comprimido de Varfarina, com o objetivo de comparar a absorção de comprimidos inteiros e partidos e sua respectiva perda de massa e fomentar a discussão sobre os possíveis problemas e efeitos adversos causados ao se partir um comprimido composto por um fármaco que apresenta o valor da dose tóxica muito próxima do valor da dose eficaz.

## Métodos

### Material

Para realização do presente trabalho foram utilizados os seguintes materiais e equipamentos, balança

de precisão semi-analítica Gehaka® BK 300 II para realizar as pesagens, caixa de comprimidos de Varfarina 7,5mg com 30 comprimidos, faca comum utilizada em domicílios e cortador de comprimidos Mezzo & Mezzo®.

### Método

A pesagem dos 60 comprimidos de Marevan® 7,5 mg (varfarina sódica), adquiridos em uma drogaria local com lote 160189, da indústria FQM, foi realizada em uma balança semi-analítica Gehaka® BK 300 II. Os comprimidos íntegros foram divididos em três grupos com 30 comprimidos cada, pesados e os resultados anotados e inseridos em uma tabela. Após essa pesagem, o primeiro grupo foi partido com a mão, o segundo com cortador e o terceiro com a faca. Os pesos das metades correspondentes de cada comprimido foram anotados e colocados na mesma tabela que os íntegros e calculado o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada grupo para comparação e verificação da dispersão dos dados existente em relação à média das metades e das unidades posológicas íntegras e o índice de massa perdido.



Figura 1. Faca de serra cozinha



Figura 2. Cortador de comprimidos Mezzo®

## Resultados

**Quadro 1. Resultado das pesagens das três técnicas de corte com balança semi-analítica, sendo C1 a primeira metade e C2 a segunda metade**

SEQ	MÃO				CORTADOR				FACA			
	INTEIRO	C1	C2	SOMA pesado	INTEIRO	C1	C2	SOMA pesado	INTEIRO	C1	C2	SOMA pesado
1	147	49	96	145	148	69	77	144	147	66	65	131
2	149	64	84	144	144	73	65	138	150	54	85	139
3	145	63	82	145	145	47	75	121	149	74	42	115
4	150	73	73	141	145	68	69	137	143	75	61	136
5	150	50	99	131	144	72	67	138	142	79	58	137
6	145	67	78	145	143	60	48	108	147	72	66	138
7	149	44	104	143	146	72	54	125	144	76	57	132
8	151	79	70	146	147	71	66	137	146	53	71	124
9	146	62	83	145	142	71	45	115	144	71	71	142
10	149	69	80	149	147	74	71	145	149	67	76	143
11	145	50	94	144	142	69	72	141	148	81	67	146
12	145	55	90	145	146	76	68	143	147	70	67	136
13	146	63	82	144	143	52	67	118	147	72	74	146
14	148	73	71	143	146	72	73	145	151	75	69	144
15	148	52	94	144	146	75	68	143	142	59	69	128
16	141	64	64	128	144	73	61	133	147	76	64	140
17	143	72	68	140	146	68	75	142	147	73	70	142
18	145	58	87	144	146	75	68	143	148	77	67	144
19	150	70	79	148	147	66	63	129	142	76	66	142
20	148	75	70	143	146	55	86	140	140	63	74	135
21	146	73	71	144	147	58	82	140	147	75	69	144
22	144	62	81	143	148	67	75	141	147	74	66	140
23	149	63	83	146	144	64	72	136	144	71	72	143
24	147	73	74	143	149	72	75	147	142	72	64	136
25	150	62	86	145	146	52	59	111	143	66	65	131
26	152	67	82	149	144	71	61	132	144	72	64	135
27	155	82	70	147	148	75	46	121	146	54	69	122
28	149	89	60	147	147	77	69	146	148	57	81	138
29	147	78	68	146	147	56	75	131	147	75	56	131
30	149	70	76	144	150	76	52	128	154	62	73	135
média	147,60	65,70	79,97	143,70	145,77	67,53	66,80	133,93	146,07	69,57	67,27	136,50
DP	2,88	10,51	10,71	4,37	1,98	8,26	10,09	10,99	3,10	7,78	7,91	7,38
Variância	8,32	110,36	114,79	19,11	3,91	68,26	101,89	120,75	9,58	60,60	62,62	54,47

Obs.: Valores em miligramas

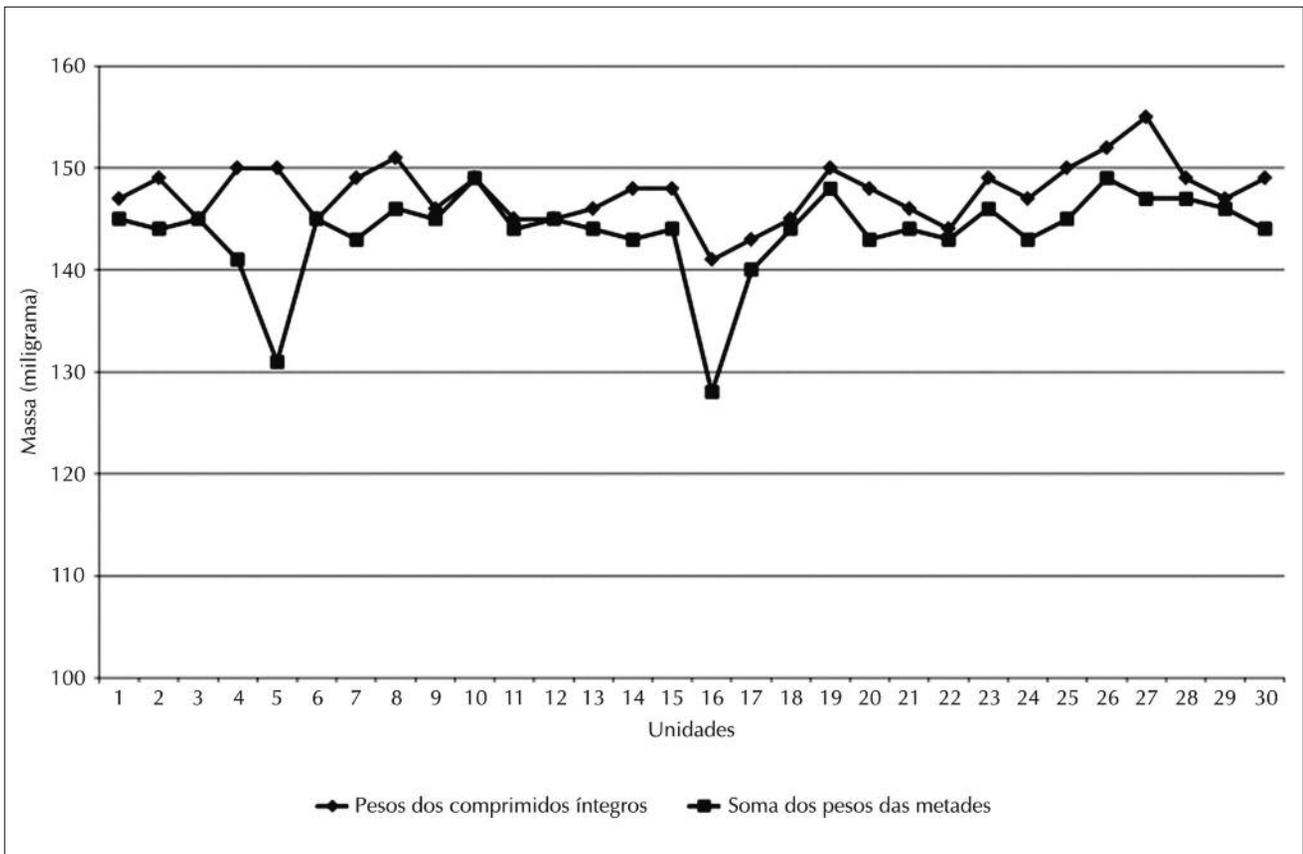


Gráfico 1. Comparação de massa de comprimidos inteiros e partidos por corte com mão (Fonte: próprio autor)

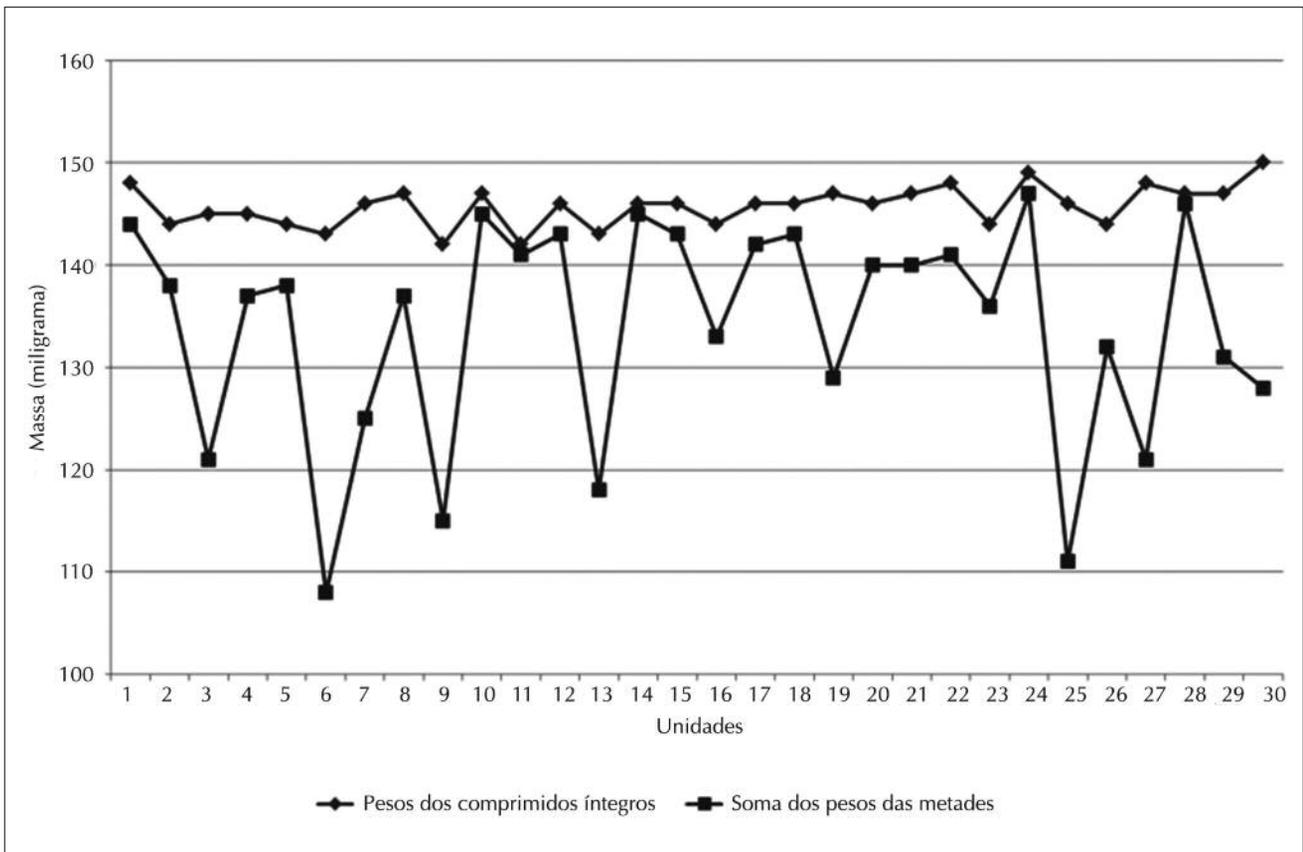


Gráfico 2. Comparação de massa de comprimidos inteiros e partidos por corte com cortador (Fonte: próprio autor)

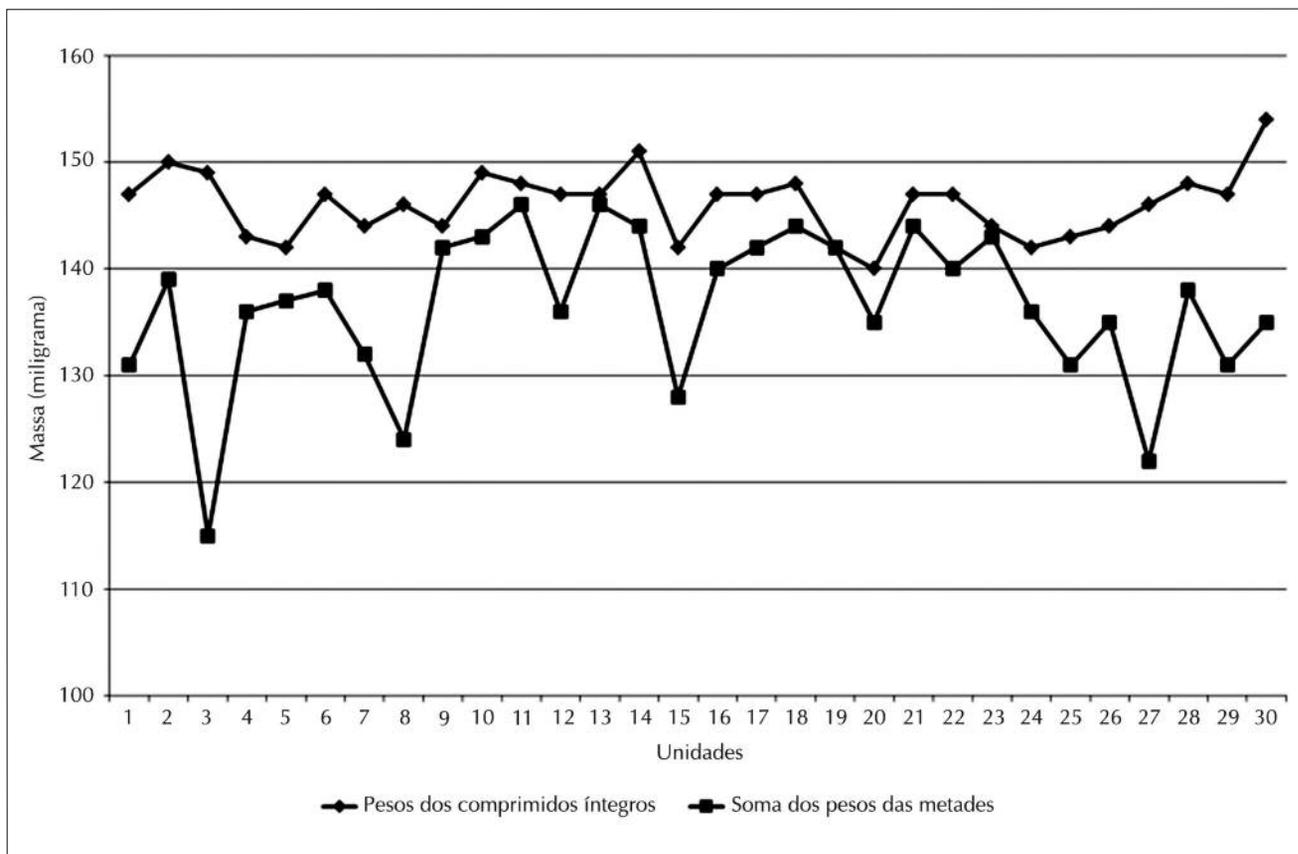


Gráfico 3. Comparação de massa de comprimidos inteiros e partidos por corte com faca (Fonte: próprio autor)

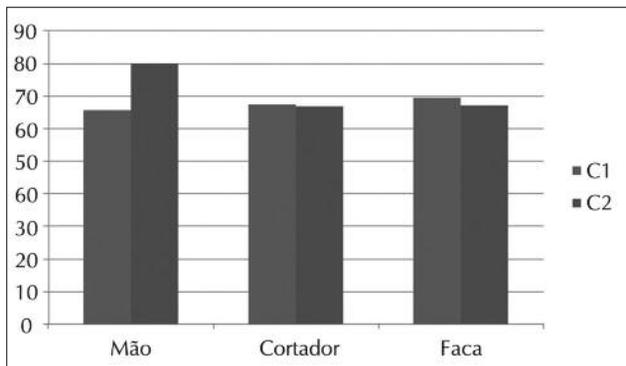


Gráfico 4. Comparação da média da soma das metades dos comprimidos, sendo C1 a primeira metade e C2 a segunda metade

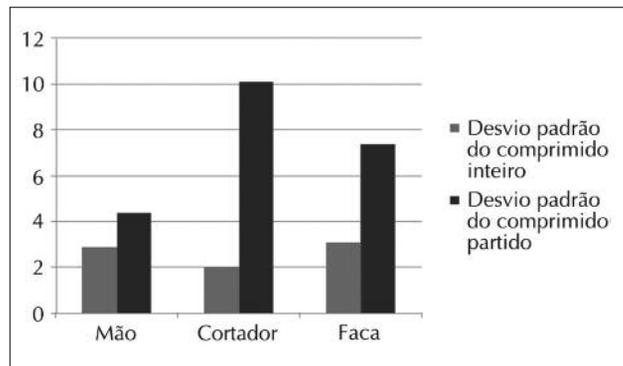


Gráfico 5. Comparação dos desvios padrões entre o comprimido inteiro e o comprimido partido

## Discussão

Comparando os desvios padrão da tabela, entre os comprimidos cortados com a mão, a faca e cortador, nota-se que a mão é a técnica que apresenta maior homogeneidade de massa entre as partes cortadas, apresentando desvio de 4,37 e o cortador, o pior desempenho, com desvio de 10,99. Portanto, a mão é a técnica que menos proporcionaria problemas no efeito terapêutico do comprimido.

Fazendo uma comparação entre a massa das metades obtidas, por meio da tabela, é possível verificar que uma pequena quantidade de comprimidos apresentou suas metades iguais, enquanto em sua maioria, as diferenças eram enormes, como por exemplo, o comprimido<sup>7</sup> no corte com a mão. Durante o corte com corta-

dor, parte do comprimido dividido apresentou muitos fragmentos e pó, o que ocasionou perda de massa da unidade e consequente diminuição da massa total do comprimido partido.

A partir destes dados, é possível acreditar que o paciente não toma a quantidade necessária de fármaco que precisa, pois a quantidade de massa é muito diferente, ocasionando consequente diminuição de sua concentração. Além disso, a FDA (2009) não encoraja a partição dos comprimidos e sua explicação é simples: pode haver diferença de concentração do fármaco entre as metades e dificuldade ao partir um comprimido. O órgão também aponta que mesmo que alguns comprimidos sejam produzidos com o intuito de partição, deve-se ter muito cuidado ao tomar e é recomendável conversar com o médico ou farmacêutico em relação a essa prática.

A ANVISA, 2003 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), assim como a FDA, alerta que a prática é prejudicial a saúde e pede para que o médico ou farmacêutico seja consultado para que o tratamento seja realizado da melhor forma possível.

Além disso, é importante destacar que cortando os comprimidos, a superfície de contato durante a absorção é menor, o que pode levar a uma rápida metabolização do fármaco, diminuindo seu efeito e ocasionando ação terapêutica abaixo do esperado<sup>11</sup>.

De acordo com os gráficos, é visível notar que em nenhuma das técnicas a quantidade de massa continuou a mesma, havendo perda de material e desvios significativos. Não houve homogeneidade das partes cortadas e portanto os pontos ficaram desformes e não acompanharam a mesma sequência dos comprimidos íntegros. A partir dos dados coletados, pode-se perceber, também, que somente em 8,3% das pesagens a massa final permaneceu a mesma que a do comprimido íntegro, e que, no restante, 91,7%, houve perda significativa de massa. Portanto, pode-se acreditar, na maioria das vezes, que mesmo havendo necessidade de corte do comprimido pelo médico, o paciente não está aderindo totalmente ao tratamento.

A partir destes dados, portanto, julga-se perigosa a partição de comprimidos por haver diferenças na massa encontrada nas metades geradas; o que é de extrema preocupação quando pacientes têm que começar tratamentos com medicamentos como a Varfarina, um fármaco de baixo índice terapêutico, que apresenta uma margem muito estreita entre a inibição terapêutica da formação de coágulos e as complicações hemorrágicas, em que a menor mudança na concentração pode gerar efeitos colaterais muito sérios, como hemorragias, gangrena venosa das extremidades e necrose cutânea multicêntrica<sup>14</sup>.

## Conclusão

A partir dos dados coletados, pode-se concluir que a partição de comprimidos não é a melhor escolha para um ajuste de dose no tratamento dos pacientes que precisam tomar uma dose diferente das disponíveis no mercado, porque altera a massa administrada pelo paciente, que não se adequa regularmente ao tratamento e pode tomar uma quantidade menor que a necessária não gerando o efeito necessário ou acima da necessária, e, conseqüentemente, sofrer os efeitos adversos. Vale ressaltar que no caso específico do fármaco varfarina, doses irregulares podem ocasionar baixa atividade terapêutica ou níveis elevados, e conseqüentes efeitos colaterais, sendo respectivamente a possibilidade de coagulação e sangramentos no paciente.

É importante que as indústrias façam doses diferentes dos medicamentos para que a concentração seja tomada de forma correta e para que a absorção não seja comprometida.

Outra possibilidade é a farmácia magistral onde pode-se encomendar medicamentos com preparação individual de acordo com a prescrição de cada médico e tratamento.

## Referências

1. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. São Paulo: Fiocruz; 2010. p. 40.
2. Silva JR, Choze R, Andrade ED, Silva RS. Estudo sobre partição de comprimidos de besilato de alodipino. *Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*; 2013;17(5):75-87.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Partição de Comprimido. Brasília, DF: Anvisa; 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Periguntas+Frequentes/Medicamentos/2d88e58040506f38a8e4a889c90d54b4>.
4. Rodenhuis ND, Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21(2-3):305-8.
5. van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;53(2):139-45.
6. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):253-61.
7. Rodenhuis N, de Smet PA, Barends DM. Patient experiences with the performance of tablete score lines needed for dosing. *Pharm World Sci*. 2003;25(4):173-6.
8. Mascarenhas Starling F, Medeiros-Souza P, Francisco de Camargos E, Ferreira F, Rodrigues Silva A, Homem-de-Mello M. Tablet splitting of psychotropic drugs for patients with dementia: a pharmacoepidemiologic study in a Brazilian sample. *Clin Ther*. 2015;37(10):2332-8.
9. Goodman LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
10. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. Rio de Janeiro Epub. 2012.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. *Farmacologia*. 6ª ed, São Paulo: Elsevier; 2007.
12. Food and Drug Administration (FDA). Tablet splitting: a risky practice. 2009. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm171492.htm>.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Anvisa alerta que partir comprimidos ao meio é prática prejudicial aos tratamentos de saúde. 2003 (acesso 26 abril 2016). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/210503.htm>.
14. Goodman LS, Gilman AG. Las bases farmacológicas de la terapêutica. 11 ed. Colombia. McGraw-Hill Interamericana, 2007.

### Endereço para correspondência:

Wendel Simões Fernandes  
Rodovia Presidente Dutra, km 157,5 – Pista Sul  
São José dos Campos-SP, CEP 12240-420  
Brasil

E-mail: wen\_sfernandes@hotmail.com

Recebido em 16 de junho de 2017  
Aceito em 22 de setembro de 2017