



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM - FFOE
CURSO DE FARMÁCIA

WENDELL SARAIVA COSTA

AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE DOSES EM COMPRIMIDOS SULCADOS
SUBMETIDOS À PARTIÇÃO

FORTALEZA

2013

WENDELL SARAIVA COSTA

AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE DOSES EM COMPRIMIDOS SULCADOS
SUBMETIDOS À PARTIÇÃO

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Ceará como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tamara Gonçalves de
Araújo.

Coorientador: Farmacêutico Esp. Mário Luís
Ribeiro de Moura.

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

C876a Costa, Wendell Saraiva.
Avaliação da uniformidade de doses em comprimidos sulcados submetidos à partição/
Wendell Saraiva Costa. – 2013.
55 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de
Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2013.
Orientação: Prof^ª. Dr^ª. Tamara Gonçalves de Araújo.
Coorientação: Farmacêutico Esp. Mário Luís Ribeiro de Moura.

1. Comprimidos. 2. Carbamazepina. 3. Atenolol. I. Título.

CDD 615.1

WENDELL SARAIVA COSTA

AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE DOSES EM COMPRIMIDOS SULCADOS
SUBMETIDOS À PARTIÇÃO

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Ceará como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.

Data de Aprovação: ____ / ____ / ____ .

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Tamara Gonçalves de Araújo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutico Esp. Mário Luís Ribeiro de Moura (Coorientador)
Centro de Desenvolvimento e Ensaios Farmacêuticos (CEDEFAR)

Prof. MSc. César Braga de Holanda Osório
Faculdade Integrada do Ceará (FIC)

Aos meus pais, **Israelina** e **Francisco**, e aos meus irmãos, **Vandemberg** e **Ricelly**, por toda a dedicação, carinho e amor que tanto me deram.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação acadêmica e, sobretudo, pessoal.

AGRADECIMENTOS

É necessário agradecer, pois não importa a distância que se percorra pra alcançar um objetivo, ela sempre será encurtada, desde que existam pessoas especiais caminhando junto conosco.

Quero agradecer a Deus, pelo dom da vida. Agradecê-Lo, também, por permitir que cada coisa acontecesse ao Seu modo e no Seu devido tempo. Ainda que, às vezes, eu não compreendesse os motivos de Seus feitos, eu sempre percebia, mais tarde, que era tudo necessário e para o meu bem.

Aos meus pais, Israelina e Francisco, por todos os sacrifícios e renúncias que fizeram em prol do nosso objetivo. Agradeço ainda por toda a dedicação que sempre tiveram e por todo o amor prestado a mim. Essa vitória também é de vocês!

Ao meu irmão, Vandemberg, que sempre acreditou em mim e permitiu que este sonho me fosse possível. E ainda por ter me dado lindos sobrinhos, Heitor e Israel. À minha irmã, Ricelly, que sempre me apoiou e torceu por mim. Apesar de nem sempre tê-los perto, tenho imenso carinho e sei que posso contar com eles sempre que precisar.

À professora Tamara por um dia ter sugerido, em sala, a pesquisa deste tema. Pareceu até que foi direcionado a mim. Agradeço pela orientação e por toda a ajuda prestada. E ainda, por nos ensinar que um bom profissional deve enxergar além dos livros também.

Ao Centro de Desenvolvimento e Ensaaios Farmacêuticos (CEDEFAR), por todo o apoio e suporte oferecido para a realização deste estudo. Sou grato também por todo o aprendizado e por ter conhecido grandes pessoas nos meses em que lá estive. Agradeço, em especial, ao Dr. Mário por toda a ajuda (desde o início) e também ao César, por ter deixado alguns ensinamentos também. Felizmente, os dois aceitaram compor a minha banca.

Às bibliotecárias, Maria Náires e Rosane, da Biblioteca de Ciências da Saúde da UFC, pela ajuda concedida para o melhoramento e adequação deste trabalho.

À querida amiga Yara, por toda a sua ajuda, companheirismo e paciência. Sem dúvidas, é uma das melhores pessoas que já conheci. Sempre solidária e com um sorriso no rosto, impossível não gostar dela.

Agradeço aos meus professores, da escola e da faculdade, que tanto contribuíram para meu crescimento, seja como profissional ou como pessoa. Precisamos sim de conhecimento, mas precisamos mais ainda de humanidade, foi uma das lições que aprendi.

Sou grato também à professora Vanesca Frota, minha primeira orientadora. Foi ela quem me deu a primeira oportunidade de crescimento acadêmico. Agradeço todos os ensinamentos. Acredito que ela seja um ótimo exemplo de orientador.

À Faculdade de Farmácia da UFC, por ter sido, por tanto tempo, minha segunda casa. À minha turma, 2012.2, que, apesar das divergências, proporcionou grandes momentos de alegria. Desejo sucesso a todos!

Agradeço, especialmente, às amigas Érika, Clarissa, Joana, Melissa, Máyla, Camila e Ravena, pelo convívio diário e pelos momentos de descontração juntos. Certamente a faculdade tornou-se menos difícil com a companhia delas.

Gostaria de agradecer também a alguns amigos da faculdade que, apesar de não serem da minha turma, são tão importantes quanto. Obrigado, Taiana, pela amizade e ajuda durante todo esse tempo. Saudades das nossas intermináveis conversas! Obrigado, Felipe, por ter se mostrado tão amigo, por me ajudar sempre que preciso e por sempre se preocupar com os outros. Sem dúvidas, você também é uma das melhores pessoas que já conheci.

Aos amigos de escola, Vanessa, Bárbara, Leandro, Laryssa e Helaine. Com eles, tornei-me uma pessoa melhor. A vida nos fez trilhar caminhos diferentes, mas estamos sempre próximos em pensamento. Gostaria de vê-los mais frequentemente.

Por fim, agradeço a todos que não foram citados, mas que torceram por mim. Àqueles que estiveram comigo ao longo de minha vida e que deram sua parcela de contribuição para que este dia chegasse. Obrigado!

**“Confie em si mesmo. Quem acredita
sempre alcança!”**

Renato Russo.

RESUMO

A partição de comprimidos tem se tornado cada vez mais comum em diversos países, sendo realizada por profissionais de saúde e pacientes. A partição é realizada a fim de se obter doses prescritas não disponíveis, para o aumento ou diminuição gradativa de doses, para a obtenção de doses mínimas seguras no início de terapias, para ajustar respostas a tratamentos individualizados ou por questões econômicas. Entretanto, os comprimidos podem ter sua qualidade afetada quando partidos. Fatores como a qualidade intrínseca dos comprimidos, a acurácia do método de empregado, a perda de massa dos comprimidos durante o processo e a destreza do indivíduo que realiza a partição podem levar ao comprometimento da dose obtida. O estudo objetivou avaliar a uniformidade de doses em comprimidos de carbamazepina 200 mg e atenolol 50 mg, ambos sulcados, submetidos à partição por faca caseira e aparelho cortador. O estudo também avaliou se a partição dos comprimidos sulcados garante teores aceitáveis de fármaco em suas respectivas metades, se os métodos de partição utilizados diferem entre si, e se a dosagem dos medicamentos influencia sua uniformidade de doses depois de partidos. Foram empregados ensaios de determinação de peso, determinação de teor e uniformidade de doses nos comprimidos inteiros e partidos. Os comprimidos de carbamazepina e atenolol, inteiros, apresentaram-se dentro das especificações farmacopeicas para determinação de peso e uniformidade de doses. Contudo, depois de partidos, seja com faca caseira ou aparelho cortador, os valores de aceitação observados superaram bastante os limites farmacopeicos. Não foi verificada diferença significativa entre os métodos de partição, nem influência da dosagem dos medicamentos sobre a sua uniformidade. Entretanto, verificou-se também que ambos os métodos de partição têm a capacidade de gerar fragmentos com doses inferiores a 75% e superiores a 125%, o que não foi verificado quando se avaliou os comprimidos inteiros. Desse modo, a partição dos comprimidos sulcados analisados mostrou-se não recomendada, devido a variações tão grandes nas doses obtidas, o que pode acarretar problemas de eficácia e segurança.

Palavras-chave: Comprimidos. Carbamazepina. Atenolol.

ABSTRACT

Splitting tablets has become increasingly common in many countries, being performed by health professionals and patients. Partition is performed to obtain prescribed doses that are unavailable, for gradual increase or decrease doses, to obtain the minimum safe dose at the beginning of therapy, to adjust responses to individual treatments or for economic reasons. However, tablets may have their quality affected when they are broken. Factors such as intrinsic quality of the tablets, accuracy of the method employed, weight loss of tablets during the process and individual skill to perform the splitting may lead to impairment of the dose obtained. This study aimed to evaluate the uniformity of doses of carbamazepine tablets 200 mg and atenolol 50 mg, both scored, that were split by homemade knife and cutter appliance. The study also evaluated if partition of scored tablets provides acceptable levels of drug in their respective halves, if the splitting methods that were used differed, and influence the dosage of medication dose uniformity after they are broken. Tests to determine weight, determination of content uniformity and doses in tablets whole and split were made. Carbamazepine and atenolol tablets, integers, were within pharmacopoeial specifications for weight determination and dose uniformity. However, after splitting, either homemade knife or cutter unit, values of acceptance observed overcame quite pharmacopoeial limits. There was no significant difference between the methods of partition, nor influence the dosage of drugs on its uniformity. However, it was also found that both methods partition have the ability to generate fragments at doses below 75% and above 125%, which was not observed when measuring the tablets whole. Thus, partition of scored tablets analyzed proved not recommended because of such wide variations in doses obtained, which can cause problems of efficacy and safety.

Key-words: Tablets. Carbamazepine. Atenolol.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Estrutura química da carbamazepina.....	23
FIGURA 2 - Estrutura química do atenolol.....	26
FIGURA 3 - Curva analítica de carbamazepina, em solução metanólica e leitura espectrofotométrica do UV, em 285 nm.....	38
FIGURA 4 - Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos inteiros	39
FIGURA 5 - Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos partidos com cortador de comprimidos	39
FIGURA 6 - Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos partidos com faca caseira	39
FIGURA 7 - Curva analítica do atenolol, em solução metanólica e leitura espectrofotométrica do UV, em 275 nm	43
FIGURA 8 - Dispersão dos teores de atenolol em comprimidos inteiros	44
FIGURA 9 - Dispersão dos teores de atenolol em comprimidos partidos com cortador de comprimidos	44
FIGURA 10 - Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos partidos com faca caseira	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Limites de aceitação de variação da determinação de peso para comprimidos .	20
TABELA 2 - Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) ou variação de peso (VP), em comprimidos, de acordo com o tipo, subtipo, dose e proporção do fármaco	20
TABELA 3 - Termos e expressões para o cálculo do valor de aceitação (VA).....	21
TABELA 4 - Massas dos comprimidos inteiros de carbamazepina.....	37
TABELA 5 - Análise dos resultados da determinação de peso dos comprimidos inteiros de carbamazepina	37
TABELA 6 - Análise dos resultados da determinação do teor de carbamazepina em comprimidos inteiros, partidos com cortados e partidos com faca.....	40
TABELA 7 - Massas dos comprimidos inteiros de atenolol	42
TABELA 8 - Análise dos resultados da determinação de peso dos comprimidos inteiros de atenolol	42
TABELA 9 - Análise dos resultados da determinação do teor de atenolol em comprimidos inteiros, partidos com cortados e partidos com faca.....	45
TABELA 10 - Aplicação do teste F em comprimidos de carbamazepina inteiros e partidos com faca caseira e cortador de comprimidos ($\alpha = 0,05$).....	47
TABELA 11 - Aplicação do teste F em comprimidos de atenolol inteiros e partidos com faca caseira e cortador de comprimidos ($\alpha = 0,05$)	48
TABELA 12 - Aplicação do teste F entre comprimidos de carbamazepina e atenolol inteiros e submetidos à partição por faca caseira e cortador de comprimidos ($\alpha = 0,05$)	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
2.1 A Prática da Partição de Comprimidos.....	15
2.2 Comprimidos e seus Ensaio de Qualidade.....	19
2.3 A Carbamazepina	23
2.4 O Atenolol.....	26
3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 Objetivo Geral	30
4.2 Objetivos Específicos.....	30
5 MÉTODOS.....	31
5.1 Local do Estudo	31
5.2 Amostras.....	31
5.2.1 <i>Crêrios para a escolha das amostras</i>	31
5.3 Partição dos Comprimidos	32
5.4 Determinação do Teor de Carbamazepina	32
5.4.1 <i>Curva analítica de carbamazepina</i>	33
5.4.2 <i>Preparação das amostras de carbamazepina</i>	33
5.4.3 <i>Análise espectrofotométrica da carbamazepina</i>	33
5.5 Determinação do Teor de Atenolol	34
5.5.1 <i>Curva analítica de atenolol</i>	34
5.5.2 <i>Preparação das amostras de atenolol</i>	34
5.5.3 <i>Análise espectrofotométrica do atenolol</i>	34
5.6 Análise Estatística.....	35
5.6.1 <i>Teste de Snedecor (F)</i>	35
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
6.1 Análise da Carbamazepina.....	37
6.1.1 <i>Determinação de peso nos comprimidos de carbamazepina</i>	37
6.1.2 <i>Curva analítica da carbamazepina</i>	38
6.1.3 <i>Determinação do teor de carbamazepina</i>	38
6.2 Análise do Atenolol.....	42

6.2.1 Determinação de peso nos comprimidos de atenolol	42
6.2.2 Curva analítica do atenolol	43
6.2.3 Determinação do teor de atenolol	43
6.3 Aplicação do Teste de Snedecor (F)	47
6.3.1 Análise da partição dos comprimidos de carbamazepina	47
6.3.2 Análise da partição dos comprimidos de atenolol	48
6.3.3 Análise entre comprimidos de carbamazepina e atenolol	49
7 CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXO A – Tabela de Distribuição F	55

1 INTRODUÇÃO

Estamos inseridos em uma sociedade marcada pelo desenvolvimento da ciência e pela busca do domínio de novas tecnologias. Nas últimas décadas, o crescimento das indústrias farmacêuticas fez com que os seus produtos, os medicamentos, ocupassem lugar de destaque.

Os medicamentos têm se tornado bens essenciais à saúde. Eles são importantes ferramentas terapêuticas, sendo responsáveis, em parte, por uma melhor qualidade e aumento da expectativa de vida das pessoas (ARRAIS *et al.*, 2005). Deste modo, os medicamentos têm sido alvo de diversos estudos.

A via oral é, sem dúvidas, a via de administração de fármacos mais utilizada quando se deseja obter efeitos sistêmicos. Além de ser um meio natural e simples, é conveniente e seguro. A relativa demora de resposta e a probabilidade de absorção irregular do fármaco são algumas desvantagens desta via. Por outro lado, a via parenteral apresenta resposta quase imediata, com absorção previsível, sendo a via de escolha em casos de emergência (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Comprimidos e cápsulas tendem a ser as formas farmacêuticas mais frequentemente administradas pela via oral, uma vez que o fármaco é veiculado na forma sólida e apresenta maior estabilidade. A fácil identificação pelos usuários, os seus baixos custos e praticidade na administração são algumas vantagens dessas formas quando comparadas a outras (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Os comprimidos apresentam-se das mais variadas formas, a depender do uso a que se destinam e de seu processo de fabricação. É prioritariamente uma forma farmacêutica unitária, porém a prática de partição de comprimidos é comum, sobretudo quando estes apresentam sulcos.

Segundo Marriott e Nation (2002), a partição de comprimidos é comumente realizada para se obter a dose prescrita quando não há apresentações disponíveis da mesma. É também realizada a fim de fracionar a dose utilizada de um fármaco, quando se precisa

aumentá-la ou diminuí-la gradativamente. E ainda, para obter doses mínimas e seguras no início de tratamentos, ou para ajustar respostas a tratamentos individualizados.

Outro fator que impulsiona a divisão de comprimidos é o aspecto econômico. Geralmente comprimidos com doses mais elevadas são mais baratos que seus equivalentes de menor dose, o que leva à diminuição de custos da terapia (FERREIRA *et al.*, 2011). Entretanto, é um consenso entre profissionais que a qualidade dos comprimidos fracionados pode não ser a mesma dos comprimidos íntegros (VOLPE *et al.*, 2008).

Noviasky, Lo e Luft (2006) tentam explicar, baseando-se em evidências, como e sob quais condições podem-se dividir comprimidos sem que haja comprometimento da eficácia e segurança. Contudo, alguns problemas intrínsecos à divisão dos comprimidos, como a variação de peso, têm sido citados como os mais comuns (VOLPE *et al.*, 2008).

Para investigar se esta é realmente uma prática segura e eficaz, é necessário que os fragmentos dos comprimidos passem por testes de qualidade que assegurem a dose desejada. Estes testes devem ser similares aos aplicados aos comprimidos íntegros, adotando a mesma rigidez nos parâmetros de aceitação. Dessa forma, estudos que permeiem esta controversa questão, a partição de comprimidos, são de grande relevância.

No presente estudo serão utilizados comprimidos de carbamazepina e atenolol, a fim de avaliar o efeito da partição, por diferentes métodos, sobre a dose dos medicamentos. Para tanto, serão empregados ensaios de determinação de peso e uniformidade de dose, ensaios essenciais ao controle de qualidade de medicamentos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A Prática da Partição de Comprimidos

Entende-se por partição de comprimidos o ato de dividi-lo ao meio, ainda que a prática de dividir comprimidos em mais de dois fragmentos não seja tão rara. É uma prática usualmente realizada por leigos ou pelos profissionais da saúde, que tem como principal objetivo a obtenção de frações menores de um comprimido (ANVISA, 2002).

Dividir comprimidos é uma prática que vem sendo utilizada há bastante tempo. Stimple *et al.* (1984 *apud* AURICCHIO *et al.*, 2011) realizou um estudo, há algumas décadas, com 100 comprimidos de cada uma das 14 marcas de anti-hipertensivos disponíveis no mercado à época e evidenciou que apenas duas marcas apresentavam boa divisibilidade.

Geralmente a partição de comprimidos é realizada com as mãos, com faca ou com cortadores de comprimidos. Tanto o uso da faca quanto do cortador tende a tornar o processo mais fácil, além de conferir uma maior segurança (VAN SANTEN; BARENDIS; FRIJLINK, 2002). Contudo, ainda que estes utensílios aumentem a precisão do corte, é necessária uma maior destreza e habilidade manual durante o posicionamento dos comprimidos (MARRIOTT; NATION, 2002).

A partição de comprimidos tem sido justificada, fundamentalmente, por três motivos: para a obtenção da dose prescrita, quando não há disponibilidade de apresentações da dose requerida; para obter uma fração de dose apropriada do fármaco em alguns regimes terapêuticos, quando há necessidade de aumento ou diminuição gradativa da dose; ou para o início de terapia, com o intuito de diminuir riscos de efeitos adversos ou para detectar dose mínima efetiva do fármaco em tratamento individualizado (MARRIOTT; NATION, 2002).

Outro motivo para a partição de comprimidos seria para facilitar a deglutição quando estes se apresentam excessivamente grandes aos pacientes. Naturalmente, crianças e idosos são as populações que mais sofrem com a dificuldade de deglutição. Assim, encontram nesta prática uma solução para este problema (VAN SANTEN; BARENDIS; FRIJLINK, 2002).

Entretanto, o aspecto econômico também tem sido um fator motivador para a partição de comprimidos. Planos de saúde privados têm incentivado seus usuários a usarem comprimidos sulcados como forma de reduzir custos, devido ao aumento dos custos

terapêuticos e a dificuldade de acesso ao medicamento disponível prescrito (ANVISA, 2002). Diversos autores também relatam situação semelhante nos Estados Unidos e Canadá, o que faz com que surjam estudos que avaliem a redução de custos, além de outros parâmetros, em comprimidos sulcados (BACHYNSKY *et al.*, 2002 *apud* AURICCHIO *et al.*, 2011; CURTISS, 2002; DOBSCHA *et al.*, 2003; GEE *et al.*, 2002; HAMER *et al.*, 2006; PARRA *et al.*, 2005; PEEK *et al.* 2002).

De acordo com Quinzler *et al.* (2006), na Alemanha também há o hábito de dividir comprimidos, sobretudo nos serviços de saúde, para obtenção de dose requerida e, principalmente, para redução de custos com medicamentos.

Rodenhius, De Smet e Barends (2004) observam ainda que na Holanda a partição de medicamentos é realizada, por vezes, independente da existência de sulcos nos comprimidos ou da recomendação do fabricante. Neste mesmo estudo, observa-se que a partição de comprimidos por iniciativa dos próprios pacientes ocorre em 30% dos casos, sendo 13% para facilitar a deglutição e 17% para diminuir a dose. Além disso, 11% destes comprimidos que foram partidos não apresentavam sulco.

A indústria farmacêutica exerce grande influência quando se avalia o fator econômico. Muitas delas, que produzem diferentes apresentações de um mesmo medicamento, praticam preços semelhantes entre as apresentações. Isso permite que um comprimido de maior dosagem custe menos que a quantidade equivalente do outro, de menor dosagem (MATUSCHKA; GRAVES, 2001 *apud* CONTI *et al.*, 2007).

Não se podem negar as vantagens que a partição de comprimidos pode trazer, tanto aos pacientes quanto ao sistema de saúde de forma geral, seja público ou privado. Contudo existem também diversas desvantagens atreladas a esta prática, sendo a dificuldade de partição uma delas. Tal problema é encontrado mais comumente em pessoas idosas, sobretudo quando se trata de comprimidos pequenos (VAN SANTEN; BARENDs; FRIJLINK, 2002).

Outro grande problema é a desigualdade entre os fragmentos gerados após a partição, ainda que se usem métodos de maior precisão. Estudos de McDevitt, Gurst e Chen (1998 *apud* AURICCHIO *et al.*, 2011) com 94 voluntários sadios, os quais realizavam a divisão de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, mostraram que as metades apresentavam desvio de peso acima de 10% em mais de 41% dos casos; e desvio superior a 20% em mais de 12% dos voluntários. Para os autores do estudo, os pacientes podem enxergar essa variação

como falta de qualidade do medicamento, fazendo com que estes percam a credibilidade. Essa desigualdade pode levar, ainda, à variações de doses, fazendo com que os fragmentos contenham mais ou menos fármaco do que o esperado.

A perda de pequenos pedaços do comprimido quando submetido à partição é outro problema, uma vez que estes pequenos fragmentos tornam-se, praticamente, descartáveis. Entretanto, estes pedaços também contêm fármaco e podem, portanto, comprometer a dose pretendida. Segundo estudo realizado por Biron *et al.* (1999 *apud* CONTI *et al.*, 2007), as perdas em comprimidos partidos ao meio foram superiores a 14%, enquanto que as perdas em comprimidos partidos em quatro partes superaram a marca de 27%.

Carr-Lopez, Mallett e Morse (1995 *apud* CONTI *et al.*, 2007) estudaram a aceitação dos partidores pelos pacientes. A maioria dos pacientes relatou facilidade quanto ao uso, além de evitarem desperdício do medicamento e facilitarem a adesão ao tratamento. Entretanto, 6% dos pacientes não aprovaram esta técnica e relataram se sentir desmotivados para aderir ao tratamento, principalmente devido à desigualdade gerada entre as partes oriundas do comprimido íntegro.

Segundo McDevitt, Gurst e Chen (1998 *apud* MARRIOTT; NATION, 2002), a quebra irregular de comprimidos pode resultar em flutuações significativas da dose administradas. Contudo, eles ressaltam que os efeitos dessas flutuações são clinicamente sentidos quando são utilizados fármacos com estreita janela terapêutica. Para a maioria dos fármacos, sobretudo aqueles com meia vida longa alto índice terapêutico, as flutuações de doses não levam a efeitos clinicamente significativos.

Admitindo-se a partição de comprimidos, saber quais os tipos de comprimidos que podem ser divididos tem sido outra questão bastante discutida. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe de regulamentação para fracionamento de medicamentos relativo à sua embalagem primária. Assim, a partir da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 80, de 11 de maio de 2006, a ANVISA decretou as condições técnicas e operacionais para tal finalidade de fracionamento de embalagens. Entretanto, a agência não dispõe de regulamentação acerca da partição de comprimidos. Inclusive, considera a prática inapropriada em alguns casos (BRASIL, 2006).

Geralmente, comprimidos sulcados são considerados passíveis de partição tanto pelos próprios fabricantes quanto por usuários, o que, realmente, aplica-se. Contudo, alguns tipos de comprimidos, ainda que apresentem sulcos, não devem ser partidos. Comprimidos muito espessos ou de formatos estranhos, comprimidos revestidos, comprimidos de liberação entérica, comprimidos de liberação controlada ou prologada e, obviamente, comprimidos que não possuem sulcos não têm sua partição recomendada (MARRIOTT; NATION, 2002).

A partição de comprimidos pode alterar o perfil de dissolução do medicamento, sobretudo daqueles que são revestidos e daqueles que tem liberação controlada ou prolongada (MANDAL, 1996, *apud* MARRIOTT; NATION, 2002). Isso acontece devido à exposição da matriz dos comprimidos, o que faz com que a tecnologia de liberação empregada possa ter sua eficiência perdida. Ainda que as taxas totais de fármaco dissolvido sejam similares entre comprimidos íntegros e partidos, a taxa de dissolução inicial dos comprimidos partidos é muito superior, o que pode causar efeitos clínicos imprevisíveis (MARRIOTT; NATION, 2002).

É verdade que alguns poucos comprimidos de liberação modificada podem não ter sua liberação afetada por sua partição. É o caso dos comprimidos de mononitrato de isossorbida de liberação controlada estudados por Stockis *et al.* (2002 *apud* CONTI *et al.*, 2007). Eles compararam a eficácia e aparecimento de reações adversas em três grupos distintos: pacientes que usavam comprimidos de 20 mg, três vezes ao dia; pacientes que usavam comprimidos de liberação prolongada de 60 mg, uma vez ao dia; pacientes que usavam comprimidos de liberação prolongada de 60 mg, dividido em três partes, três vezes ao dia. Os resultados mostraram que não houve diferença no padrão de absorção do fármaco entre os grupos com três doses diárias. Contudo, o estudo não deixou claro se a tecnologia utilizada para o revestimento teve influência nos resultados.

É importante lembrar também que os revestimentos podem ser úteis para mascarar o sabor desagradável que certos medicamentos possuem. Porém, esta utilidade é perdida quando um comprimido revestido é partido. Por esse motivo é importante verificar sempre as informações do fabricante quanto à possibilidade de partição do comprimido (MARRIOTT; NATION, 2002).

2.2 Comprimidos e seus Ensaios de Qualidade

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas que contêm princípios ativos e, normalmente, são preparados com o auxílio de excipientes. Eles podem variar quanto ao tamanho, forma, peso, dureza, espessura, características de desintegração e em outros aspectos, dependendo do método de fabricação e do uso a que se destinam (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Em nosso país, o documento que compila grande parte das informações sobre medicamentos e seus ensaios de qualidade é a Farmacopeia Brasileira. Atualmente, a farmacopeia tem sua quinta edição disponível e estabelece padrões de qualidade em medicamentos das mais variadas formas farmacêuticas, incluindo comprimidos.

Os testes físico-químicos normalmente preconizados, segundo a Farmacopeia Brasileira, para comprimidos são: testes de identificação; determinação de peso; dureza; friabilidade, aplicado somente quando os comprimidos não possuem revestimento; teste de desintegração; determinação de água, em alguns casos; teste de dissolução; perfil de dissolução, quando se trata de equivalência farmacêutica; doseamento; e uniformidade de doses unitárias. Além dos testes físico-químicos, ensaios microbiológicos como contagem do número total de micro-organismos mesófilos e pesquisa de patógenos são quase sempre requeridos. Alguns medicamentos, como alguns antibióticos, exigem também que se realize o teste de potência de antibióticos, sendo um teste mais particular (ANVISA, 2010a).

Dentre os testes recomendados pela farmacopeia, há aqueles que visam avaliar, de alguma forma, a homogeneidade dos comprimidos. É o caso da determinação de peso, que avalia a homogeneidade de massa total (fármaco e excipientes) entre as unidades testadas, e a uniformidade de doses, que avalia se há uma regular distribuição de princípio ativo nas unidades de comprimidos testadas.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a), o teste de determinação de peso deve ser sempre feito utilizando balança analítica com precisão adequada. Para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, 20 unidades, do mesmo lote, são separadas e pesadas, individualmente. A partir dos valores obtidos, calcula-se o peso médio dos comprimidos. Para que o produto avaliado seja aprovado, não mais que duas unidades podem exceder os limites estabelecidos pela farmacopeia (Tabela 1). Esses limites são dados de acordo com a forma farmacêutica analisada e o seu peso médio, sendo as variações

aplicadas sobre o valor do peso médio encontrado. Além disso, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas pela mesma especificação (Tabela 1).

TABELA 1 – Limites de aceitação de variação da determinação de peso para comprimidos.

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos não revestidos ou	80 mg ou menos	$\pm 10,0\%$
revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais,	mais que 80 mg e menos que 250 mg	$\pm 7,5\%$
comprimidos vaginais ou pastilhas	250 mg ou mais	$\pm 5,0\%$

FONTE: Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a).

Para o teste de uniformidade de doses unitárias, a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a) determina que dois métodos diferentes sejam possíveis. A depender da forma farmacêutica, do seu tipo específico, da dose do fármaco e de sua proporção no medicamento, o teste pode ser cumprido por meio de variação de peso (VP) ou por uniformidade de conteúdo (UC) (Tabela 2).

TABELA 2 – Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) ou variação de peso (VP), em comprimidos, de acordo com o tipo, subtipo, dose e proporção do fármaco.

Forma farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			$\geq 25 \text{ mg e } \geq 25 \%$	$< 25 \text{ mg e } < 25 \%$
	não revestidos		VP	UC
Comprimidos	revestidos	filme	VP	UC
		outros	UC	UC

FONTE: Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a).

Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, contendo 25 mg ou mais de princípio ativo e que compreenda 25% ou mais, em peso, da unidade testada, podem cumprir o teste de uniformidade de doses por variação de peso. Porém, o método de uniformidade de conteúdo pode ser aplicado em todos os casos (ANVISA, 2010a).

O método de uniformidade de conteúdo baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de doses unitárias, devendo obedecer aos limites especificados. Para as formas farmacêuticas sólidas, incluindo comprimidos não revestidos,

usam-se 10 unidades e procede-se o doseamento, segundo método específico indicado na monografia do medicamento. Calcula-se o valor de aceitação (tabela 3) indicado pela farmacopeia. Caso seja descrito um procedimento especial na monografia do medicamento, este deve ser adotado (ANVISA, 2010a).

A variação de peso adota o princípio de que há uma distribuição homogênea do componente ativo nas amostras testadas. Dessa forma, estima-se a quantidade de fármaco, por unidade testada, a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais das unidades testadas. Para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, são utilizadas 10 unidades. Todas as unidades são pesadas, exatamente e individualmente, e tem seu teor estimado. Calcula-se o valor de aceitação segundo farmacopeia (Tabela 3) (ANVISA, 2010a).

Ambos os métodos, uniformidade de conteúdo ou variação de peso, cumprem o teste, segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a), se o valor de aceitação calculado para as dez primeiras unidades testadas não foi maior que $L1$. Se o valor de aceitação foi maior que $L1$, deve-se testar mais 20 unidades e calcular novamente o valor de aceitação. O produto satisfaz aos critérios farmacopeicos se o valor de aceitação final para as 30 unidades testadas não foi maior que $L1$ e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual for menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, $L1$ é 15,0 e $L2$ é 25,0. Os valores de M são variáveis e podem ser encontrados na tabela 3.

TABELA 3 – Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação (VA) (continua).

Variável	Definição	Condições	Valores
$\bar{x}$	Média dos conteúdos individuais, expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
$x_1, x_2, \dots, x_n$	Conteúdos individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade declarada.		
n	Número de unidades testadas		
k	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$, então $k =$ Se $n = 30$, então $k =$	2,4 2,0
s	Desvio padrão da amostra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$

TABELA 3 – Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação (VA) (conclusão).

Variável	Definição	Condições	Valores
<i>M</i> a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (Caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ (VA = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Se $\bar{X} > 101,5\%$, então	$M = 101,5\%$ (VA = $\bar{X} - 101,5 + ks$)
<i>M</i> a ser utilizado quando $T > 101,5$ (Caso 2)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$, então	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ (VA = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Se $\bar{X} > T$, então	$M = T$ (VA = $\bar{X} - T + ks$)
Valor de Aceitação (VA)			Fórmula geral: $ M - \bar{X} + ks$ Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos
<i>L1</i>	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		<i>L1</i> = 15, a menos que seja especificado de forma diferente na monografia individual.
<i>L2</i>	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de <i>M</i> utilizado nos cálculos do valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$	<i>L2</i> = 25, a menos que seja especificado de forma diferente na monografia individual.
<i>T</i>	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem.	<i>T</i> é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nestes casos, <i>T</i> é maior que 100%.	

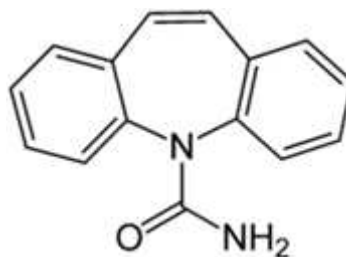
FONTE: Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a).

É importante lembrar que o teste de uniformidade de doses descrito se aplica a comprimidos inteiros, uma vez que a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, não contempla testes específicos para comprimidos partidos. Enquanto isso, a Farmacopeia Europeia, em 2001, foi a primeira a incluir testes de homogeneidade de conteúdo ou de massa para fragmentos de comprimidos oriundos da partição de comprimidos sulcados (VAN SANTEN; BARENDs; FRIJLINK, 2002).

2.3 A Carbamazepina

A carbamazepina foi descoberta em 1953 pelo químico Walter Schindler e nove anos mais tarde foi introduzida no mercado. Ela é um derivado tricíclico do iminostibeno. Sua estrutura química (Figura 1) tem similaridade com outros fármacos psicoativos (imipramina, clorpromazina e maprotilina) e outros anticonvulsivantes (fenitoína, clonazepam e fenobarbital) (KATZUNG, 2010).

FIGURA 1 - Estrutura química da carbamazepina.



FONTE: KATZUNG, 2010.

A carbamazepina é indicada no tratamento de crises epiléticas parciais em que o paciente apresenta sintomatologia motora, sensorial e autonômica, bem como nos casos com sintomatologia complexa psíquica, psicossensorial e psicomotora. É indicada também nas convulsões tônico-clônicas primárias ou secundariamente generalizadas, nas formas mistas de epilepsia, e como auxiliar no tratamento das crises de ausência (KATZUNG, 2010; RANG *et al.*, 2007).

O fármaco é utilizado ainda na neuralgia do trigêmeo, seja essencial ou devida à esclerose múltipla, na neuralgia essencial do glossofaríngeo e na síndrome de abstinência alcoólica. Pode ser útil ainda para o tratamento da mania aguda, como estabilizador de humor na psicose maníaco-depressiva, na neuropatia diabética dolorosa, diabetes *insipidus* central e poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal (MORENO; MORENO; RATZKE, 2005).

A carbamazepina tem por mecanismo de ação estabilizar a hiperexcitação das membranas das células nervosas. Ela inibe descargas neuronais repetitivas, reduzindo, assim, a propagação de impulsos excitatórios sinápticos dos neurônios despolarizados devido o bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010).

O mecanismo para a ação anticonvulsivante da carbamazepina não é totalmente esclarecido, embora a carbamazepina possa exercer efeito potencializador da ação neuronal GABAérgica (inibindo a geração de potenciais de ação) e reduza a liberação de glutamato (estabilização das membranas) (KATZUNG, 2010).

A ação no sistema nervoso central, que leva à diminuição da transmissão sináptica, bem como a adição da estimulação temporal, que originam descargas neuronais são mecanismos para a ação antineurálgica do fármaco (CHU, 1979 *apud* ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010). Já suas propriedades atimaniacas podem ser explicadas pelos seus efeitos depressivos sobre o “turnover” da dopamina e da noradrenalina (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010).

A dose de carbamazepina deve ser ajustada às necessidades dos pacientes. A dose diária deve ser dividida, de preferência em três ou quatro doses. Duas doses diárias aumentam a adesão, mas podem levar a flutuações plasmáticas do fármaco.

Como anticonvulsivante tem dose inicial para adultos de 200 mg, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada em 200 mg por dia em intervalos semanais. Tem dose de manutenção entre 800 mg a 1,2 g ao dia, com dose máxima de 1 g ao dia, em pacientes de 12 a 15 anos, e de 1,2 g ao dia, para pacientes maiores de 15 anos. A transição da carbamazepina para outro anticonvulsivante, bem como o término da sua utilização deve ser feita de forma gradual para evitar o aumento da frequência de crises convulsivas (GOUVINHAS; PEREIRA; PEREIRA, 2005 *apud* ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010).

Como antineurálgico tem dose inicial de 100 mg, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada em frações de 100 mg, a cada dose, em dias alternados, até alívio da dor. Tem dose de manutenção variando de 200 mg a 1,2 g, sendo esta última a dose máxima diária permitida (KATZUNG, 2010).

Para tratamento de neuralgia do trigêmeo, a dose inicial é de 200 mg a 400 mg por dia. Idosos usam 200 mg, enquanto que crianças de até 6 anos utilizam de 10 mg a 20 mg por kg por dia, divididos em duas a três doses, com manutenção da dose variando de 250 mg a 350 mg por dia, sem ultrapassar a dose máxima. Crianças entre 6 a 12 anos devem usar 100 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, aumentando a dose em 100 mg ao dia em intervalos semanais. A dose de manutenção, neste caso, varia de 400 mg a 800 mg ao dia. A dose não deve superar, em geral, 1 g ao dia e, se possível, dividir em três ou quatro doses diárias (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010).

A dose indicada de carbamazepina para a abstinência alcoólica é de 600 mg ao dia (BOURGEOUIS; WAD, 1984 *apud* ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010). No diabetes *insipidus* central a média de dose para adultos é de 400 mg a 600 mg ao dia. Na neuropatia diabética dolorosa utilizam-se doses entre 400 mg e 800 mg ao dia. Já para casos de mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares, a dose varia de 400 mg a 600 mg ao dia (REINVANG *et al.*, 1991 *apud* ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010). Para a profilaxia da doença bipolar a dose inicial é de 200 mg ao dia, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada, gradualmente, até o máximo de 1,6 g por dia. A dose de manutenção varia de 800 mg a 1,2 g ao dia (KATZUNG, 2010).

Diante das tantas indicações da carbamazepina e, mais ainda, de suas variações posológicas, é necessário um cuidado maior quanto a sua utilização. Há sempre a preocupação com a manutenção da dose terapêutica, evitando a sobredosagem e o aparecimento de efeitos indesejados e a subdosagem, o que leva a falha terapêutica e reaparecimento dos sintomas. Gouvinnhas, Pereira e Pereira (2005 *apud* ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010) indicam, inclusive, a monitorização dos níveis plasmáticos de carbamazepina em casos de reação adversas devido a superdosagem ou a flutuações significativas dos níveis plasmáticos, sobretudo na ocorrência de efeitos no SNC.

No mercado brasileiro a carbamazepina pode ser encontrada na forma de comprimidos convencionais, de 200 mg e 400 mg; em suspensão oral a 2%; e ainda em

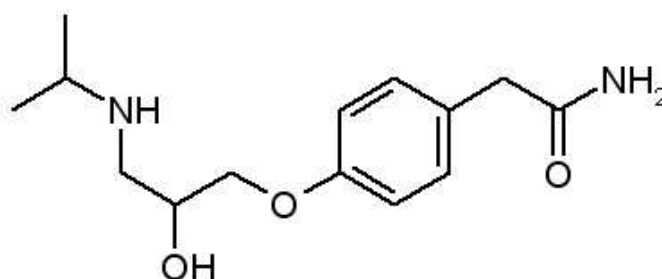
comprimidos divisíveis de liberação controlada de 200 mg e 400 mg. Embora a dose de 100 mg seja indicada em diversos casos, não há a disponibilidade desta apresentação sob a forma de comprimidos convencionais.

2.4 O Atenolol

O atenolol é um betabloqueador que teve seus primeiros indícios de criação no ano de 1968, em que farmacêuticos norte-americanos da divisão ICI (Imperial Chemical Industries) resolveram criar um anti-hipertensivo que fosse melhor que o propranolol, uma das únicas opções de betabloqueadores utilizados na época, que não era cardiosseletivo e causava alguns efeitos indesejáveis, em pessoas asmáticas, por exemplo. Em 1976 o atenolol já havia sido desenvolvido e foi lançado no mercado com a proposta de ser melhor que o propranolol (ZACHARIAS, 1977).

Os agentes betabloqueadores são ariletanolaminas e ariloxipropanolaminas. A porção farmacofórica dos agentes betabloqueadores consiste em um sistema aromático (substituído) ligado diretamente ou através de ponte metilênica à porção alfa-hidroxietilamínica e a um resíduo alquílico substituído no grupo amino. O atenolol possui um grupo acetamida ligada ao anel aromático e um hidrogênio ligado ao grupo amino, presente na outra extremidade da molécula (Figura 2) (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

FIGURA 2 - Estrutura química do atenolol.



FONTE: PubChem Compound (NCBI, 2012).

Os betabloqueadores, em geral, são utilizados principalmente nos casos de hipertensão e arritmias cardíacas. Entretanto, podem causar, principalmente os que não são

seletivos, crises asmáticas, insuficiência cardíaca, hipoglicemia, bradicardia leve, claudicação intermitente e fenômeno de Raynaud (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

O atenolol é um betabloqueador β_1 seletivo. Geralmente é bem tolerado por pacientes em tratamento de hipertensão. O atenolol também é utilizado oralmente para prevenir casos recorrentes de arritmias supraventriculares. Assim, o atenolol é utilizado na medicina cardiovascular para tratar casos de hipertensão moderada e angina no peito. Além disso, se mostra eficaz em alguns casos de arritmias cardíacas, mostrando-se redutor da mortalidade de pacientes com hipertensão e com infarto no miocárdio, utilizado precocemente e tardiamente pós-infarto (WADWORTH; MURDOCH; BROGDEN, 1991).

Demonstra-se, também, que o atenolol pode ser utilizado nos casos leves de tratamento da fobia social através da terapia cognitivo-comportamental associada à farmacoterapia com o betabloqueador (KNIJNIK *et al.*, 2005). O atenolol parece agir no tratamento da fobia social de modo a reduzir a atividade nervosa autonômica, responsável pela fobia (GORMAN *et al.*, 1985).

Acredita-se que os betabloqueadores adrenérgicos diminuem a pressão arterial pela diminuição do débito cardíaco. Assim, eram amplamente reconhecidos como medicamentos de primeira escolha no tratamento da hipertensão (WANNMACHER, 2007). Entretanto, em revisão bibliográfica, Cruickshank (2007) demonstra que os betabloqueadores são capazes de diminuir a pressão arterial com maior eficácia em idosos do que em adultos jovens, não devendo ser utilizados isoladamente nesse grupo para controle da pressão arterial. Para tratamento da hipertensão, os betabloqueadores podem ser utilizados associados com diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (ANVISA, 2010b).

Acredita-se que a ação do atenolol no tratamento da angina relaciona-se à sua capacidade na redução da frequência e contratilidade cardíaca, o que elimina ou reduz os sintomas da angina, que é caracterizada, principalmente, pela dor na região do peito (ARAÚJO, 1999). A angina do peito refere-se a dor torácica intensa, que ocorre quando o fluxo sanguíneo coronário é inadequado para suprir o oxigênio necessário ao coração (KATZUNG, 2010). Assim, o atenolol age diminuindo frequência cardíaca, pressão sanguínea e contratilidade, diminuindo a necessidade de oxigênio no miocárdio (KATZUNG, 2010). No caso da sua utilização pós-infarto agudo do miocárdio o mecanismo de ação apresenta-se da mesma forma, diminuindo frequência e contratilidade do coração de modo a

evitar uma nova ocorrência de infarto, sendo demonstrada diminuição de infartos recorrentes e morte súbita (KATZUNG, 2010).

As arritmias cardíacas caracterizam-se por alterações do ritmo cardíaco normal, tornado as frequências mais rápidas, lentas ou irregulares, causadas por uma atividade do marca-passo anormal ou por alguma anormalidade na propagação dos impulsos. O mecanismo de ação do atenolol se dá pelo bloqueio do receptor beta cardíaco e efeitos na membrana. Não se sabe o mecanismo especificamente, mas há evidências de que causa uma certa regularização da frequência cardíaca (KATZUNG, 2010).

Como posologia para uso em caso de hipertensão, a maioria dos pacientes responde a uma dose oral de 50 mg ou 100 mg por dia. Como dose inicial, usualmente utiliza-se 50 mg uma vez ao dia, entretanto, caso o paciente não responda ao tratamento após algumas semanas, a dose pode ser ajustada para 100 mg por dia. Doses acima do recomendado parecem não causar efeito anti-hipertensivo benéfico (WANDER; CHHABRA; KAUR, 1991). Há também a apresentação de 25 mg e o atenolol pode ser associado com outros medicamentos.

Nos casos de angina no peito, a dose usual é de 100 mg por dia, que pode ser uma dose única oral de 100 mg ou duas doses de 50 mg fracionadas durante o dia (WADWORTH; MURDOCH; BROGDEN, 1991). Além disso, alguns pacientes podem responder a uma dose inicial oral de 50 mg por dia, sendo necessário o aumento em casos de dosagem ineficaz (WANDER; CHHABRA; KAUR, 1991). Doses maiores parecem não oferecer benefícios.

Em casos de arritmias, admite-se que grande parte dos pacientes responde a doses orais entre 50 mg e 100 mg por dia. Em doses intravenosas, o valor inicial é de 2,5 mg a 5,0 mg por dia, com infusão de 1 mg/min. (WANDER; CHHABRA; KAUR, 1991). Em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio pode ser administrado imediatamente a dose de 5 mg, 1 mg/min por via intravenosa. Pode ser administrada mesma dose após 10 minutos e, em seguida, passados 15 minutos, pode se administrar, por via oral, 50 mg (WANDER; CHHABRA; KAUR, 1991). Em casos de pós-infarto, o uso profilático deve ser de 100 mg por dia por via oral .

As doses usualmente encontradas de atenolol são comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg, além de apresentações parenterais de 0,5 mg/mL (KATZUNG, 2010). Os comprimidos de 50 e 100 mg geralmente apresentam-se sulcados, para ajuste de dose.

3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A partição de comprimidos tem sido uma prática bastante comum atualmente, daí a importância de se estudar um tema tão relevante e atual. Além disso, a literatura mostra que esta prática apresenta diversas vantagens, mas também vários aspectos negativos. Várias são as justificativas para a partição de comprimidos, embora o aspecto econômico seja, talvez, o mais preponderante. Por outro lado, a administração da dose correta, visando eficácia e segurança, é a maior preocupação quando se utiliza comprimidos partidos. Assim, optou-se por realizar um estudo que pudesse, de alguma forma, discutir acerca da divisão de comprimidos.

Sabe-se também que os medicamentos têm um padrão de qualidade ao serem produzidos, porém é importante saber se a sua qualidade é mantida quando submetido à partição. Avaliar a massa e, principalmente, a uniformidade de doses em comprimidos que são comumente fracionados é de fundamental importância para verificar o efeito da partição sobre sua qualidade. Dessa forma, o presente estudo tem ainda caráter informativo, uma vez que avalia o tema citado. Destina-se, principalmente, a profissionais de saúde, pacientes e leigos, fazendo-os repensar sobre a indicação e/ou utilização de comprimidos partidos em terapias, ainda que sulcados.

Optou-se por estudar os comprimidos de carbamazepina 200 mg e atenolol 50 mg, entre outros motivos, porque eles fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Sistema Único de Saúde (SUS) e são dispensados nas unidades básicas de saúde. Ambos os medicamentos não possuem suas meias doses (carbamazepina 100 mg e atenolol 25 mg) contempladas pela RENAME, o que praticamente obriga a divisão das apresentações disponíveis por aqueles que fazem uso dessas doses. Portanto, os resultados desse estudo podem ainda sugerir ou não a necessidade de inserção de tais apresentações na RENAME para melhor atender aos pacientes, sobretudo aos que não têm recursos para adquirir seu medicamento com dose individualizada.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar o teor e a uniformidade de doses em comprimidos sulcados submetidos à partição por faca caseira e cortador de comprimidos.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o teor e a uniformidade de doses em comprimidos de carbamazepina 200 mg inteiros e após partição com faca caseira e cortador de comprimidos;
- Avaliar o teor e uniformidade de doses em comprimidos de atenolol 50 mg inteiros e após partição com faca caseira e cortador de comprimidos;
- Verificar se a partição de comprimidos sulcados garante teores aceitáveis dos fármacos nas suas respectivas metades.
- Verificar se um método de partição difere do outro quanto à influência na uniformidade de doses dos comprimidos;
- Comparar a uniformidade de doses entre os dois medicamentos e verificar se há influência da dosagem.

5 MÉTODOS

5.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Centro de Desenvolvimento e Ensaaios Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, no período de outubro a dezembro de 2012.

5.2 Amostras

Foram utilizados comprimidos de carbamazepina 200 mg e atenolol 50 mg neste estudo, uma vez que obedeciam aos critérios de escolha propostos (Apartado 5.2.1). Os medicamentos foram obtidos gratuitamente em uma unidade básica de saúde de Fortaleza.

Carbamazepina 200 mg – Forma Farmacêutica: comprimido redondo, de cor branca e sulcado em uma das faces. Medicamento similar, Lote: 12351, Fab: 07/12, Val: 07/15.

Atenolol 50 mg – Forma Farmacêutica: comprimido redondo, de cor branca, sulcado em uma das faces e com marcação do nome do laboratório fabricante na outra face. Medicamento genérico, Lote: B12E1176, Fab: 05/12, Val: 05/14 .

5.2.1 Critérios para a escolha das amostras

Foram estabelecidos alguns critérios para a escolha das amostras utilizadas neste estudo, sendo eles:

1. Os medicamentos devem ter a forma de comprimidos, porém não devem ser de liberação prolongada ou retardada e nem conter revestimentos;
2. Os comprimidos deverão possuir sulco central, possibilitando a divisão;
3. Os medicamentos deverão constar na RENAME, sendo disponibilizados pelo SUS;
4. A metade da dose dos comprimidos deve ser uma dose usual;
5. Os medicamentos escolhidos deverão ter doses diferentes entre si.

5.3 Partição dos Comprimidos

Para a partição dos comprimidos, carbamazepina e atenolol, foram usados faca caseira e cortador de comprimidos adquirido em farmácia. Ambos os métodos foram escolhidos por serem formas comuns de divisão de comprimidos adotadas pelos pacientes.

Dez comprimidos de carbamazepina 200 mg foram partidos ao meio com o auxílio de faca caseira, obtendo-se dois fragmentos por comprimido. Outros dez comprimidos de carbamazepina 200 mg foram partidos ao meio, desta vez, com auxílio de aparelho cortador de comprimidos, obtendo-se dois fragmentos por comprimido.

De maneira idêntica, dez comprimidos de atenolol 50 mg foram partidos ao meio com o auxílio de faca caseira, obtendo-se dois fragmentos por comprimido. Outros dez comprimidos de atenolol 50 mg foram partidos ao meio, com auxílio de aparelho cortador de comprimidos, obtendo-se dois fragmentos por comprimido.

Apenas um dos fragmentos obtidos a partir cada comprimido foi tomado para análise, sendo o outro fragmento desprezado. Este procedimento foi adotado a fim de evitar que os resultados fossem mascarados pela compensação que um fragmento daria ao outro, uma vez que são partes complementares do comprimido original.

Tanto os comprimidos íntegros como os fragmentos foram pesadas antes de se realizar o doseamento. A determinação de peso foi realizada nos comprimidos íntegros, a fim de se verificar se os comprimidos cumpriam as determinações farmacopeicas de qualidade. Para tanto, utilizou-se balança analítica Sartorius CPA225D. O teste é importante para saber se possíveis desvios de qualidade dos fragmentos dos comprimidos são decorrentes da partição ou se já eram intrínsecos ao comprimido.

5.4 Determinação do Teor de Carbamazepina

O doseamento da carbamazepina foi feito inicialmente nos comprimidos íntegros e posteriormente com os fragmentos depois de partidos. É importante verificar se os comprimidos íntegros já possuíam padrões de qualidade aceitáveis, uma vez que se pretendeu analisar a qualidade dos fragmentos advindos destes comprimidos. Utilizou-se a espectrofotometria de absorção no ultravioleta, como indica a Farmacopeia Brasileira, 5ª

edição (ANVISA, 2010a). Conhecer o teor das amostras foi útil para avaliar a uniformidade de doses da carbamazepina nos comprimidos testados.

5.4.1 Curva analítica de carbamazepina

Utilizou-se Substância Química de Referência (SQR) carbamazepina da Farmacopeia Brasileira (Fiocruz), lote 1.038, com teor de 99,6 %. Preparou-se uma solução, em metanol, com concentração inicial de 200 µg/mL. A partir desta solução foram feitas diluições, em metanol, nas concentrações de 1 µg/mL, 5 µg/mL, 7,5 µg/mL, 10 µg/mL, 12,5 µg/mL, 15 µg/mL e 20 µg/mL.

5.4.2 Preparação das amostras de carbamazepina

Os dez comprimidos inteiros e os vinte fragmentos de comprimidos (dez divididos com faca caseira e dez divididos com aparelho cortador), individualmente, foram dissolvidos em metanol, com 70% do volume total, e deixados em ultrassom por 30 minutos. Ao final deste processo, o volume foi completado com mesmo solvente, foram homogeneizados e filtrados. Foram realizadas diluições sucessivas até obtenção de uma solução com concentração 0,001% (p/v) em metanol.

5.4.3 Análise espectrofotométrica da carbamazepina

As medidas das absorbâncias das soluções foram obtidas em espectrofotômetro UV-Visível Hitachi de duplo feixe, modelo U-2910, acoplado a computador e impressora. Inicialmente foram lidas as soluções padrão para construção de curva analítica e, posteriormente, as amostras dos comprimidos íntegros e os fragmentos dos comprimidos. Foi utilizado o comprimento de onda de 285 nm. Utilizou-se também cubeta de quartzo para as leituras, tendo metanol como branco. Foi possível então, a partir dessas leituras, calcular a quantidade de carbamazepina (C₁₅H₁₂N₂O) nos comprimidos íntegros e fracionados.

5.5 Determinação do Teor de Atenolol

O doseamento do atenolol foi feito inicialmente nos comprimidos íntegros e posteriormente com os fragmentos depois de partidos. Também se verificou se os comprimidos íntegros já possuíam padrões de qualidade aceitáveis, uma vez que se pretendeu analisar a qualidade dos fragmentos advindos destes comprimidos. Utilizou-se a espectrofotometria de absorção no ultravioleta, como indica a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (ANVISA, 2010a). Determinar o teor das amostras foi fundamental para a avaliação da uniformidade de doses nos comprimidos de atenolol testados.

5.5.1 Curva analítica de atenolol

Utilizou-se Substância Química de Referência (SQR) atenolol da Farmacopeia Brasileira (Fiocruz), lote 1.028, com teor de 99,6 %. Preparou-se uma solução, em metanol, com concentração inicial de 2 mg/mL. A partir desta solução foram feitas diluições, em metanol, nas concentrações de 40 µg/mL, 60 µg/mL, 80 µg/mL, 100 µg/mL, 120 µg/mL, 140 µg/mL e 160 µg/mL.

5.5.2 Preparação das amostras de atenolol

Os dez comprimidos inteiros e os vinte fragmentos de comprimidos (dez divididos com faca caseira e dez divididos com aparelho cortador), individualmente, foram dissolvidos em metanol, com 60% do volume total, submetidos a aquecimento a 60°C por 10 minutos, com agitação ocasional. Após aquecimento, as amostras foram submetidas à agitação em ultrassom por 15 minutos. Em seguida, foram resfriadas e o volume completado com metanol. Posteriormente, foram homogeneizados e filtrados. Foram realizadas diluições sucessivas até obtenção de uma solução com concentração 0,01% (p/v) em metanol.

5.5.3 Análise espectrofotométrica do atenolol

As medidas das absorbâncias das soluções foram obtidas em espectrofotômetro UV-Visível Hitachi de duplo feixe, modelo U-2910, acoplado a computador e impressora.

Inicialmente foram lidas as soluções padrão para construção de curva analítica e, posteriormente, as amostras dos comprimidos íntegros e os fragmentos dos comprimidos. Foi utilizado o comprimento de onda de 275 nm. Utilizou-se também cubeta de quartzo para as leituras, tendo metanol como branco. Foi possível então, a partir dessas leituras, calcular a quantidade de atenolol ($C_{14}H_{22}N_2O_3$) nos comprimidos íntegros e fracionados.

5.6 Análise Estatística

Os dados foram compilados e analisados em tabelas e gráficos do Microsoft Excel[®] 2010. Foram utilizados elementos estatísticos elementares como: média aritmética, variância, desvio padrão e desvio padrão relativo. Utilizou-se ainda o teste de Snedecor (F) para análise das variâncias.

5.6.1 Teste de Snedecor (F)

O teste F visa aceitar ou rejeitar hipóteses, comparando desvios padrões de populações. Assim, podemos testar uma hipótese nula, $H_0: s_1^2 = s_2^2$, contra uma hipótese alternativa apropriada. O valor de F é dado pela razão entre as variâncias das populações 1 e 2, segundo a equação 1:

$$F_{cal} = \frac{S_1^2}{S_2^2}, \text{ onde } S_1^2 \geq S_2^2 \quad (1)$$

O valor do F_{cal} é então comparado com o valor crítico de F ($F_{crítico}$), um valor tabelado (Anexo A) que varia de acordo com os graus de liberdade do numerador e denominador e também do nível de significância (α). Os graus de liberdade são obtidos pelo número de amostras de uma determinada população menos um ($n - 1$).

Portanto, se $F_{cal} > F_{crítico}$, a hipótese de igualdade entre as variações é rejeitada para um erro assumido de acordo com o nível de significância adotado. Caso contrário, considera-se, admitindo-se o mesmo erro, que se trata de uma hipótese nula.

Para verificar se há diferença significativa entre os teores de comprimidos partidos e íntegros foi aplicado o teste F, utilizando as variâncias de teores de cada método de partição, individualmente, e a variância dos teores dos comprimidos inteiros. Para verificar se há diferença significativa entre o método de partição empregado, o teste F também foi aplicado. Desta vez, foram utilizadas as variâncias dos teores de cada método de partição e analisadas entre si.

Também foi aplicado o teste F entre grupos similares dos dois medicamentos analisados, utilizando as variâncias dos teores dos respectivos grupos. Este teste pretendeu avaliar se existe diferença significativa na uniformidade de doses quando a dose do fármaco é alterada. Foi adotado grau de significância de $\alpha = 0,05$.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Análise da Carbamazepina

6.1.1 Determinação de peso nos comprimidos de carbamazepina

A determinação de peso foi realizada utilizando 20 comprimidos inteiros, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a). Os pesos dos comprimidos, individualmente, estão expressos na tabela 4, enquanto que o peso médio, os limites inferior e superior, o desvio padrão e o desvio padrão relativo das amostras estão expressos na tabela 5.

TABELA 4 - Massas dos comprimidos inteiros de carbamazepina.

Amostra	Massa (mg)	Amostra	Massa (mg)	Amostra	Massa (mg)	Amostra	Massa (mg)
1	290,42	6	274,56	11	290,59	16	272,77
2	281,20	7	291,51	12	287,90	17	277,42
3	270,12	8	272,70	13	278,98	18	279,54
4	274,38	9	279,22	14	271,77	19	281,75
5	298,65	10	276,63	15	276,42	20	271,55

FONTE: Autoria própria.

TABELA 5 – Análise dos resultados da determinação de peso dos comprimidos inteiros de carbamazepina.

Peso Médio (mg)	Limite Superior (mg)	Limite Inferior (mg)	Variância	Desvio Padrão	DPR (%)
279,90	293,90	265,91	63,3651	7,9602	2,84

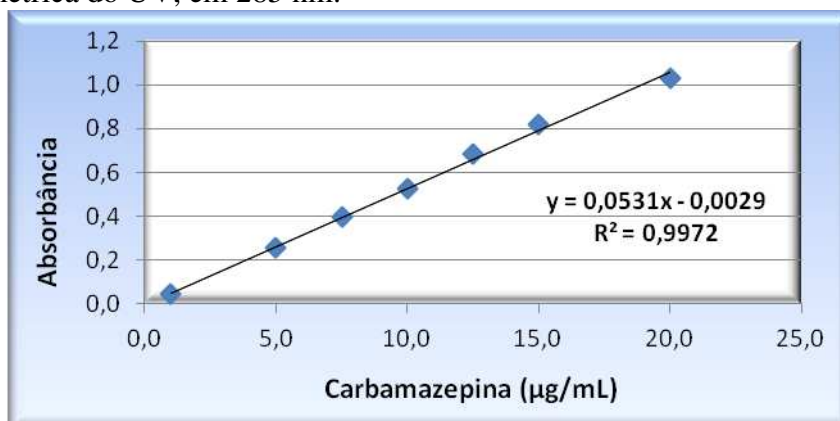
FONTE: Autoria própria.

Segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a), comprimidos não revestidos e com peso médio igual ou superior a 250 mg têm limites de variação de mais ou menos 5% sobre o seu peso médio. Esta especificação aplica-se aos comprimidos de carbamazepina, que apresentaram peso médio de 279,90 mg. Sendo assim, as massas dos comprimidos devem variar, preferencialmente, de 265,91 mg a 293,90 mg. Embora o comprimido 5 (298,65 mg) tenha excedido o limite máximo (293,90 mg), a qualidade dos comprimidos inteiros, no parâmetro avaliado, é indiscutível. Esta afirmativa é possível, pois, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a), tolera-se até duas unidades fora das margens inferior ou superior, desde que não excedam o dobro da porcentagem indicada.

6.1.2 Curva analítica da carbamazepina

A curva analítica, com diferentes concentrações de carbamazepina (SQR), foi obtida após leitura de suas soluções metanólicas em espectrofotômetro UV, em 285 nm. O coeficiente de correlação (R^2) e a equação da reta também podem ser visualizados na figura 3.

FIGURA 3 - Curva analítica de carbamazepina, em solução metanólica e leitura espectrofotométrica do UV, em 285 nm.



FONTE: Autoria própria.

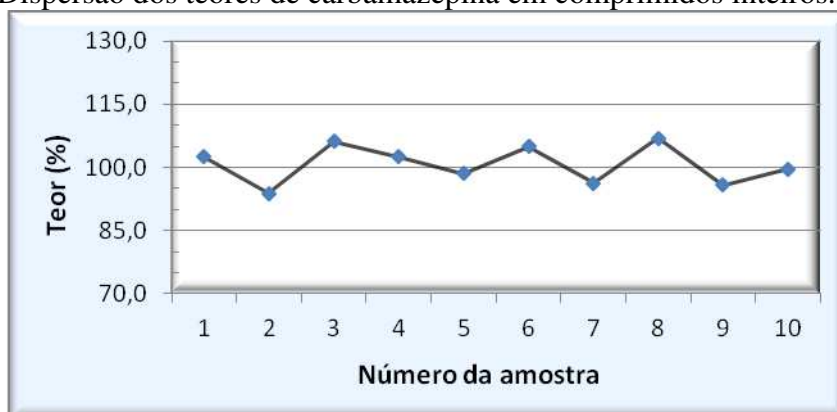
A curva analítica de carbamazepina foi utilizada para calcular as concentrações dos comprimidos e fragmentos dos comprimidos de carbamazepina. A curva obteve alta correlação entre os pontos ($R^2 = 0,9972$).

6.1.3 Determinação do teor de carbamazepina

A determinação do teor de carbamazepina foi realizada em 10 comprimidos inteiros e em 10 fragmentos de comprimidos partidos por cada método. As amostras, em soluções metanólicas, também foram lidas em espectrofotômetro a 285 nm e suas concentrações foram dada a partir da curva analítica padrão de carbamazepina. As dispersões dos teores encontrados nos comprimidos inteiros, nos fragmentos oriundos de partição por cortador e nos partidos com faca podem ser visualizadas nas figuras 4, 5 e 6, respectivamente.

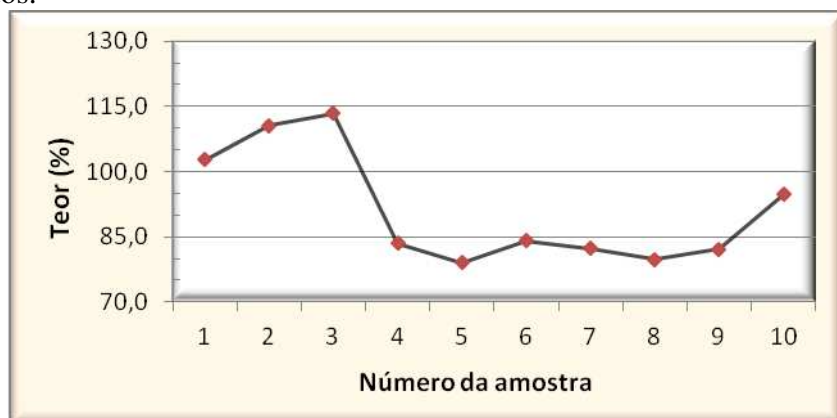
Os cálculos dos valores de aceitação para as unidades testadas, comprimidos inteiros e partidos por faca ou cortador, foram realizados para comparar os resultados obtidos com as especificações farmacopeicas. A média dos teores, variâncias, desvios padrões, e valores de aceitações encontrados para as unidades testadas podem ser visualizados na tabela 6.

FIGURA 4 – Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos inteiros.



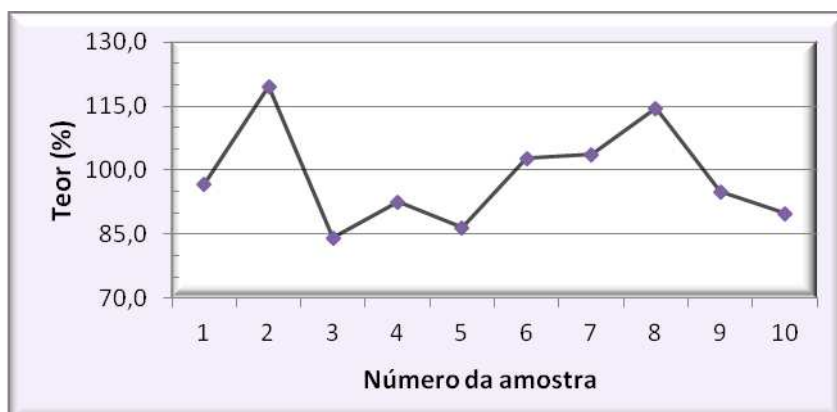
FONTE: Autoria própria.

FIGURA 5 – Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos partidos com cortador de comprimidos.



FONTE: Autoria própria.

FIGURA 6 – Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos partidos com faca caseira.



FONTE: Autoria própria.

TABELA 6 – Análise dos resultados da determinação do teor de carbamazepina em comprimidos inteiros, partidos com cortados e partidos com faca.

Carbamazepina	Comprimidos Inteiros	Partidos com Cortador	Partidos com Faca
Média dos Teores (%)	100,72	91,20	98,50
Variância	21,2984	173,5206	135,8826
Desvio Padrão (s)	4,6150	13,1727	11,6569
DPR (%)	4,58	14,44	11,83
Fórmula do VA	$VA = ks$	$VA = 98,5 - \bar{X} + ks$	$VA = ks$
Resultado do VA	11,08	38,91	27,98

FONTE: Autoria própria.

A Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a) permite que comprimidos não revestidos que contenham 25 mg ou mais de princípio ativo, desde que este compreenda no mínimo 25% do peso total da dose unitária, cumpram o teste de uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso. Embora os comprimidos de carbamazepina em estudo obedeçam aos critérios (200 mg de substância ativa, totalizando 71,45% da dose unitária), o método empregado foi o de uniformidade de conteúdo, que pode ser usado em todos os casos.

Para se comparar os resultados dos teores de carbamazepina obtidos, nas amostras testadas, com as especificações farmacopeicas para o teste de uniformidade de doses, devem-se considerar antes algumas informações. A monografia da carbamazepina comprimidos especifica limites entre 92,0% e 108,0% para a quantidade declarada, sendo o valor médio (T) 100,0%. Como foram utilizadas 10 unidades de cada população, comprimidos inteiros, partidos por cortador e partidos por faca, a constante de aceitabilidade (k) tem valor 2,4 para os três casos.

Os comprimidos inteiros de carbamazepina testados apresentaram valor de aceitação de 11,08. Os comprimidos satisfazem os critérios farmacopeicos, pois têm valor de aceitação inferior a $L1$ (15,0). Contudo, ao serem partidos com aparelho cortador, o valor de aceitação sobe para 38,91. Por outro lado, quando partimos os comprimidos com faca caseira, vemos seu valor de aceitação alterar-se para 27,98. Em ambos os casos em que empregamos a partição, os valores de aceitação não satisfazem os padrões farmacopeicos exigidos. Neste

caso, a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a) recomenda que sejam testadas mais 20 unidades e reavalia-se a situação dos comprimidos testados. Este estudo tem a intenção de avaliar a uniformidade de doses de comprimidos quando submetidos à partição, ainda que utilize compêndios oficiais como referência. Entretanto, o estudo não visa aprovar ou reprovar lotes, motivo pelo qual não foram testadas mais 20 unidades para aquelas populações que não satisfizeram, no primeiro estágio, os critérios farmacopeicos.

Outra maneira de se analisar a qualidade das amostras, quanto a sua uniformidade de doses, é tentar prever os valores limites que o método, que as produziu, tem a capacidade de gerar. Isso é possível se considerarmos que, segundo a distribuição normal de Gauss, três desvios padrões acima ou abaixo da média cobrem cerca de 99,7% das amostras. Dessa forma, o método que produziu os comprimidos inteiros com média de 100,72%, produziria quase que a totalidade de seus comprimidos com teores compreendidos entre 86,98% e 114,46%. Já o método de partição com cortador tem a capacidade de produzir fragmentos com teores compreendidos entre 48,88% e 134,52%. Por fim, o método de partição com faca caseira tem a capacidade de produzir fragmentos com teores compreendidos entre 63,01% e 133,99%. Se considerarmos novamente a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (ANVISA, 2010a), os valores individuais críticos para se alcançar a uniformidade de doses estão, aproximadamente, entre 75% e 125% da dose declarada. Portanto, de acordo com a distribuição Gaussiana, os comprimidos partidos (por faca ou por cortador) teriam sua qualidade bastante comprometida, superando bastante as margens estabelecidas como críticas pela farmacopeia.

Para o medicamento analisado, o desvio padrão relativo para fragmentos obtidos com cortador foi maior que o daqueles que foram obtidos com faca. Tal achado pode ser explicado, em parte, pela relativa dificuldade de se conseguir fragmentos exatamente iguais dos comprimidos quando se utiliza o cortador. A dificuldade é encontrada porque quando se fecha o aparelho cortador (para dividir o comprimido), perde-se um pouco o contato visual com o comprimido, sendo a probabilidade de erros na partição aumentada em pacientes idosos que não possuem boa visão e/ou coordenação motora.

Os comprimidos inteiros apresentaram boa uniformidade de doses sob os modos de análise empregados. Porém, ambas as análises dos resultados apontaram para falta de uniformidade de doses adequada nos comprimidos de carbamazepina partidos, seja por faca ou cortador. Problemas associados à falta de exatidão durante a partição, à diferença entre os

fragmentos resultantes da partição, à perda de massa ao se partir os comprimidos, e à própria distribuição do fármaco dentro do comprimido, podem ter contribuído para as elevadas variações encontradas nos teores das amostras após a partição.

6.2 Análise do Atenolol

6.2.1 Determinação de peso nos comprimidos de atenolol

A determinação de peso foi realizada utilizando 20 comprimidos inteiros, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a). Os pesos dos comprimidos, individualmente, estão expressos na tabela 7, enquanto que o peso médio, os limites inferior e superior, o desvio padrão e o desvio padrão relativo das amostras estão expressos na tabela 8.

TABELA 7 – Massas dos comprimidos inteiros de atenolol.

Amostra	Massa (mg)	Amostra	Massa (mg)	Amostra	Massa (mg)	Amostra	Massa (mg)
1	189,20	6	184,43	11	179,95	16	176,11
2	181,89	7	183,58	12	180,14	17	177,29
3	174,92	8	176,13	13	178,99	18	180,44
4	177,01	9	180,20	14	193,75	19	178,04
5	187,77	10	177,82	15	181,83	20	180,34

FONTE: Autoria própria.

TABELA 8 – Análise dos resultados da determinação de peso dos comprimidos inteiros de atenolol.

Peso Médio (mg)	Limite Superior (mg)	Limite Inferior (mg)	Variância	Desvio Padrão	DPR (%)
180,99	194,57	167,42	22,9453	4,7901	2,65

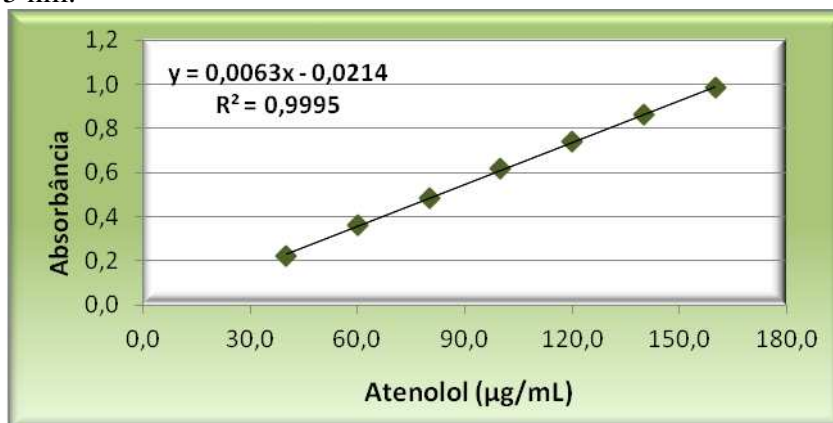
FONTE: Autoria própria.

A Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a) especifica que comprimidos não revestidos e com peso médio entre 80 mg e 250 mg devem ter limites de variação de mais ou menos 7,5% sobre o seu peso médio. Esta especificação aplica-se aos comprimidos de atenolol, pois apresentaram peso médio de 180,99 mg. Deste modo, as massas dos comprimidos devem variar de 167,42 mg a 194,57 mg. Todos os comprimidos analisados estavam dentro dos limites especificados, o que atesta a qualidade do medicamento para o parâmetro analisado.

6.2.2 Curva analítica do atenolol

A curva analítica, com diferentes concentrações de atenolol (SQR), foi obtida após leitura de suas soluções metanólicas em espectrofotômetro UV, em 275 nm. A figura 7 mostra a curva padrão com seu coeficiente de correlação (R^2) e a equação da reta.

FIGURA 7 – Curva analítica do atenolol, em solução metanólica e leitura espectrofotométrica do UV, em 275 nm.



FONTE: Autoria própria.

Utilizou-se a curva analítica de atenolol para calcular as concentrações dos comprimidos e fragmentos dos comprimidos de atenolol. A curva tem alta correlação entre os pontos ($R^2 = 0,9995$).

6.2.3 Determinação do teor de atenolol

A determinação do teor de atenolol foi realizada em 10 comprimidos inteiros e em 10 fragmentos de comprimidos partidos por cortador e 10 partidos por faca. As amostras, em soluções metanólicas, também foram lidas em espectrofotômetro a 275 nm e suas concentrações foram dada a partir da curva analítica padrão de atenolol. A dispersão dos teores encontrados nos comprimidos inteiros pode ser vista na figura 8, enquanto a dos fragmentos oriundos de partição por cortador está na figura 9 e a dos partidos com faca pode ser visualizada na figura 10.

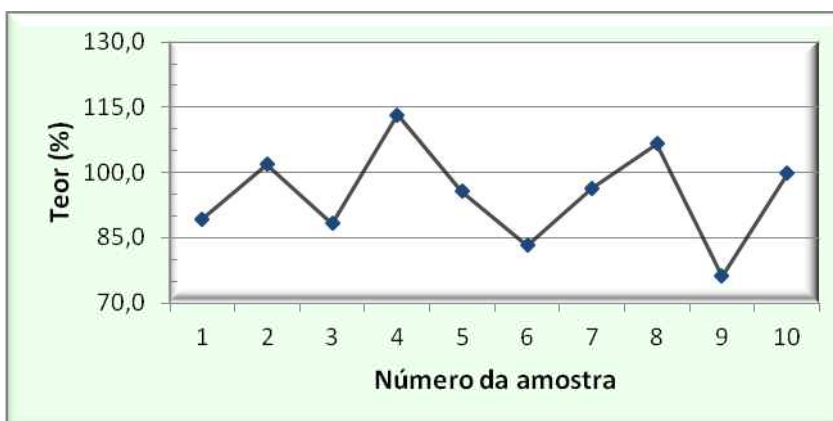
Os cálculos dos valores de aceitação para as unidades testadas, comprimidos inteiros e partidos por faca ou cortador, foram realizados para comparar os resultados obtidos com as especificações farmacopeicas. A média dos teores, variâncias, desvios padrões, e valores de aceitações encontrados para as unidades testadas podem ser visualizados na tabela 9.

FIGURA 8 – Dispersão dos teores de atenolol em comprimidos inteiros.



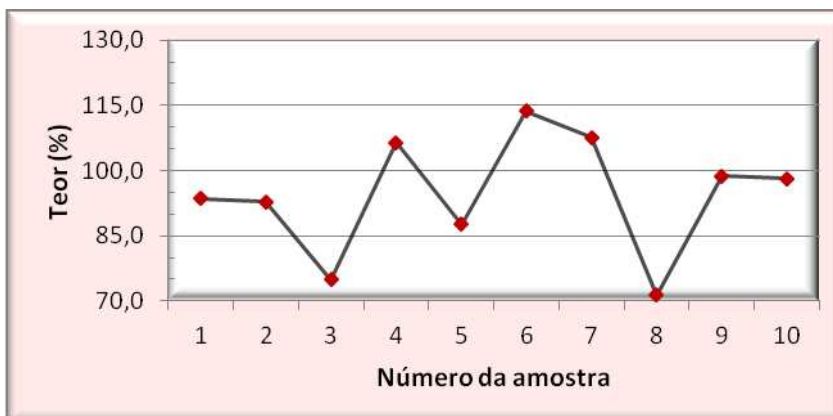
FONTE: Autoria própria.

FIGURA 9 – Dispersão dos teores de atenolol em comprimidos partidos com cortador de comprimidos.



FONTE: Autoria própria.

FIGURA 10 – Dispersão dos teores de carbamazepina em comprimidos partidos com faca caseira.



FONTE: Autoria própria.

TABELA 9 – Análise dos resultados da determinação do teor de atenolol em comprimidos inteiros, partidos com cortados e partidos com faca.

Atenolol	Comprimidos Inteiros	Partidos com Cortador	Partidos com Faca
Média dos Teores (%)	91,91	95,07	94,48
Variância	7,7583	123,2718	186,6890
Desvio Padrão (s)	2,7854	11,1028	13,6634
DPR (%)	3,03	11,68	14,46
Fórmula do VA	$VA = 98,5 - \bar{X} + ks$	$VA = 98,5 - \bar{X} + ks$	$VA = 98,5 - \bar{X} + ks$
Resultado do VA	13,27	30,08	36,81

FONTE: Autoria própria.

Os comprimidos de atenolol estudados têm 50 mg de substância ativa (nominal), o que representa 27,63% do peso total de cada comprimido, levando-se em conta seu peso médio. Estes requisitos permitiriam que o teste de uniformidade de doses pudesse ser realizado por variação de peso, pois segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010a), comprimidos não revestidos que contenham 25 mg ou mais de princípio ativo, desde que este compreenda no mínimo 25% do peso total da dose unitária, tem homogeneidade próxima à ideal (100%). Contudo, como se visa investigar justamente a uniformidade de doses, aplicou-se a uniformidade de conteúdo. Este último método determina, individualmente, o teor para todas as unidades e é aplicável em qualquer situação.

Devem-se considerar algumas informações antes de se comparar os resultados dos teores de atenolol obtidos, nas amostras testadas, com as especificações farmacopeicas para o teste de uniformidade de doses. A monografia do atenolol comprimidos especifica limites entre 90,0% e 110,0% para a quantidade declarada, sendo o valor médio (T) 100,0%. Como foram utilizadas 10 unidades de cada população, comprimidos inteiros, partidos por cortador e partidos por faca, a constante de aceitabilidade (k) tem valor 2,4 para os três casos.

Os comprimidos inteiros de atenolol testados apresentaram valor de aceitação de 13,27. Os comprimidos inteiros satisfazem os critérios farmacopeicos, pois têm valor de aceitação inferior a $L1$ (15,0). Entretanto, o valor de aceitação passa a 30,08 quando se analisa os fragmentos partidos com aparelho cortador. Quando partimos os comprimidos com faca caseira, observa-se que o valor de aceitação alterar-se para 36,81. Nos dois casos em que

empregamos a partição, os valores de aceitação não satisfazem os padrões farmacopeicos exigidos. A Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, recomenda, nestes casos, que sejam testadas mais 20 unidades e reavalie-se a situação dos comprimidos testados (ANVISA, 2010a). Novamente, ressalta-se que este estudo tem a intenção de avaliar a uniformidade de doses de comprimidos quando submetidos à partição, ainda que utilize compêndios oficiais como referência. Entretanto, o estudo não visa aprovar ou reprovar lotes, motivo pelo qual não foram testadas mais 20 unidades para aquelas populações que não satisfizeram, no primeiro estágio, os critérios farmacopeicos.

Outra maneira de se analisar a qualidade das amostras, quanto a sua uniformidade de doses, é tentar prever os valores limites que o método, que as produziu, tem a capacidade de gerar. Isso é possível se considerarmos que, segundo a distribuição normal de Gauss, três desvios padrões acima ou abaixo da média cobrem cerca de 99,7% das amostras. Dessa forma, o método que produziu os comprimidos inteiros com média de 91,91%, produziria quase que a totalidade de seus comprimidos com teores compreendidos entre 82,82% e 101,00%. Já o método de partição com cortador tem a capacidade de produzir fragmentos com teores compreendidos entre 60,03% e 130,11%. Por fim, o método de partição com faca caseira tem a capacidade de produzir fragmentos com teores compreendidos entre 51,10% e 137,86%. Se considerarmos novamente a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, os valores individuais críticos para se alcançar a uniformidade de doses estão, aproximadamente, entre 75% e 125% da dose declarada (ANVISA, 2010a). Portanto, de acordo com a distribuição Gaussiana, os comprimidos partidos (por faca ou por cortador) teriam sua qualidade bastante comprometida, superando bastante as margens estabelecidas como críticas pela farmacopeia.

Resultados similares também são descritos por Auricchio *et al.* (2011), uma vez que foram encontrados desvios de 9,15% e 11,97% para amostras de atenolol 50 mg quando partidos em dois fragmentos com faca caseira e cortador de comprimidos, respectivamente. Além disso, diversas unidades se mostraram fora das margens críticas que comprometem a dose administrada (85% e 115%). Porém, nesse estudo, utilizou-se o critério proposto pela Farmacopeia Brasileira, 4ª edição.

6.3 Aplicação do Teste de Snedecor (F)

6.3.1 Análise da partição dos comprimidos de carbamazepina

O teste F foi aplicado sobre as variâncias dos teores (%) dos comprimidos de carbamazepina. As variâncias foram tomadas, duas a duas, analisando as populações amostrais (comprimidos inteiros, comprimidos partidos com faca caseira e comprimidos partidos com aparelho cortador) combinadas entre si (Tabela 10). Utilizou-se grau de significância (α) de 0,05.

TABELA 10 – Aplicação do teste F em comprimidos de carbamazepina inteiros e partidos com faca caseira e cortador de comprimidos ($\alpha = 0,05$).

Carbamazepina	Fcal	Fcrítico	Hipótese
Faca x Cortador	1,28	3,18	Nula
Inteiro x Cortador	8,15	3,18	Alternativa
Inteiro x Faca	6,38	3,18	Alternativa

FONTE: Autoria própria.

O teste F mostrou que, para os comprimidos de carbamazepina testados, a hipótese de diferença entre a partição com cortador de comprimidos e faca caseira é nula. A hipótese foi considerada nula porque o Fcal (calculado segundo item 5.6.1) é superior ao Fcrítico utilizado. O Fcrítico teve valor de 3,18, pois cada população é composta por dez amostras, logo possuem nove graus de liberdade cada, e foi retirado da tabela com distribuição F (Anexo A). Sendo assim, pode-se afirmar que não há diferença significativa no teor dos fragmentos partidos seja com faca caseira ou com cortador de comprimidos.

Por outro lado, o Fcal foi de 8,15 para os teores dos fragmentos oriundos do cortador e 6,38 para os teores dos fragmentos resultantes de partição com faca caseira, sendo ambos superiores ao Fcrítico de 3,18. Assim, o teste F confirmou que há diferença significativa nos teores de carbamazepina entre comprimidos inteiros e fragmentos advindos seja da partição por faca caseira ou por cortador de comprimidos.

Em suma, o teor dos comprimidos de carbamazepina é afetado pela prática da partição, o que pode comprometer a dose administrada aos pacientes. Ainda que o desvio padrão relativo dos fragmentos obtidos com cortador (14,44%) tenha sido superior ao desvio

dos fragmentos obtidos com faca (11,83%), uma vez que se opta pela partição dos comprimidos, não há diferença se é realizada utilizando-se de faca caseira ou cortador de comprimidos. Logo, essa diferença é considerada aleatória, não significativa.

6.3.2 Análise da partição dos comprimidos de atenolol

O teste F também foi aplicado sobre as variâncias dos teores (%) dos comprimidos de atenolol. As variâncias também foram tomadas, duas a duas, analisando as populações amostrais (comprimidos inteiros, comprimidos partidos com faca caseira e comprimidos partidos com aparelho cortador) combinadas entre si (Tabela 11). Utilizou-se grau de significância (α) de 0,05.

TABELA 11 – Aplicação do teste F em comprimidos de atenolol inteiros e partidos com faca caseira e cortador de comprimidos ($\alpha = 0,05$).

Atenolol	Fcal	Fcrítico	Hipótese
Faca x Cortador	1,51	3,18	Nula
Inteiro x Cortador	15,89	3,18	Alternativa
Inteiro x Faca	24,06	3,18	Alternativa

FONTE: Autoria própria.

Para os comprimidos de atenolol testados, a hipótese de diferença entre a partição com cortador de comprimidos e faca caseira também nula. O Fcal (calculado segundo item 5.6.1) foi de 1,51, sendo superior ao Fcrítico utilizado (3,18). O Fcrítico adotado aqui também foi de 3,18, pois cada população analisada também é composta por dez amostras, e foi retirado da tabela com distribuição F (Anexo A). Mais uma vez, pode-se afirmar que não há diferença significativa no teor dos fragmentos partidos seja com faca caseira ou com cortador de comprimidos.

Em contrapartida, o Fcal para os teores dos fragmentos obtidos com cortador (15,89) e para os obtidos com faca caseira (24,06) foram superior ao Fcrítico. Desse modo, a hipótese alternativa é a aceita. Isso significa que há diferença significativa nos teores de atenolol entre comprimidos inteiros e fragmentos advindos seja da partição por faca caseira ou por cortador de comprimidos, o que também foi evidenciado com o outro medicamento em estudo.

Os resultados encontrados para a análise deste medicamento estão coerentes com os achados de Auricchio *et al.* (2011) que evidenciam que não há diferença significativa entre os métodos de partição dos comprimidos de atenolol (faca caseira ou aparelho cortador). No estudo citado, a divisão por faca (12,70%), assim como o presente estudo, leva a um desvio padrão relativo maior que quando se pratica a divisão por cortador (9,48%). Contudo, essa diferença parece ser irrelevante, uma vez que o presente estudo demonstrou que não há diferença significativa entre os métodos, quando se avalia seu efeito sobre o teor dos comprimidos de atenolol.

De maneira análoga ao observado no outro medicamento analisado no presente estudo, a partição mostrou ter influência no teor e uniformidade de doses dos comprimidos de atenolol, ainda que não haja diferença entre qual método usar (cortador de comprimidos ou faca caseira) para a partição.

6.3.3 Análise entre comprimidos de carbamazepina e atenolol

Aplicou-se o teste F entre as variâncias dos teores (%) dos comprimidos de carbamazepina e atenolol, tomando, duas a duas, as populações amostrais equivalentes: comprimidos inteiros entre si, comprimidos partidos com faca caseira entre si, e comprimidos partidos com aparelho cortador entre si (Tabela 12). O teste F foi aplicado para avaliar se a diferença de dosagem dos comprimidos pode interferir na uniformidade de doses dos mesmos, sendo a carbamazepina com doses teóricas de 200 mg (inteiro) e 100 mg (após partição) e o atenolol 50 mg (inteiro) e 25 mg (após partição). Utilizou-se grau de significância (α) de 0,05.

TABELA 12 – Aplicação do teste F entre comprimidos de carbamazepina e atenolol inteiros e submetidos à partição por faca caseira e cortador de comprimidos ($\alpha = 0,05$).

Carbamazepina x Atenolol	Fcal	Fcrítico	Hipótese
Inteiro x Inteiro	2,75	3,18	Nula
Cortador x Cortador	1,41	3,18	Nula
Faca x Faca	1,37	3,18	Nula

FONTE: Autoria própria.

Em todos os casos avaliados, o Fcal (calculado segundo item 5.6.1) foi superior ao Fcrítico (3,18). O Fcrítico adotado aqui também foi de 3,18, pois cada população analisada também é composta por dez amostras, e foi retirado da tabela com distribuição F (Anexo A).

O teste F evidencia, então, que não houve diferença significativa em nenhum dos três casos, sendo aceitas as hipóteses nulas.

Sabe-se que a proporção de ativo nos comprimidos de atenolol (27,36%) é bem menor que a proporção de ativo nos comprimidos de carbamazepina (71,45%). Tal fato implica que, teoricamente, os comprimidos de carbamazepina teriam uma uniformidade mais facilmente conseguida que os comprimidos de atenolol. Além disso, Van Santen; Barends e Frijlink (2002) afirmam que a divisão de comprimidos menores é mais difícil, quando comparada à divisão de comprimidos maiores, o que seria outro fator negativo para os comprimidos de atenolol analisados. Entretanto, o presente estudo mostra que as diferentes dosagens, para os medicamentos analisados, não afetam teor e uniformidade de doses dos comprimidos.

7 CONCLUSÕES

A avaliação dos comprimidos de carbamazepina 200 mg analisados mostrou que os comprimidos apresentam boa uniformidade de doses, apenas quando inteiros. Quando partidos, seja com faca caseira ou aparelho cortador, os comprimidos tiveram suas doses bastante comprometidas, pois apresentaram grandes variações em seus teores.

De maneira similar, os comprimidos de atenolol 50 mg analisados também apresentaram boa uniformidade de doses. Porém, ao serem partidos, por faca caseira ou por aparelho cortador, os fragmentos não conservaram a mesma uniformidade que os comprimidos originais, sendo observadas grandes flutuações nos teores de atenolol.

Em ambos os casos, observou-se que a partição dos comprimidos afeta consideravelmente a uniformidade de doses. Não foi verificada diferença significativa entre a partição usando faca caseira ou aparelho cortador. Ambos os métodos de partição produziam fragmentos com qualidade bem aquém do esperado. Também não houve diferença significativa entre a uniformidade de doses dos medicamentos quando testados nas mesmas condições, o que mostra que a dose dos medicamentos utilizados não tem influência quanto à uniformidade de doses.

Dessa forma, a partição de comprimidos, ainda que sulcados, de modo geral, não é recomendada. Uma vez que a partição dos comprimidos levou a variações tão grandes na dose, torna-se difícil justificar esta prática para a obtenção de uma dose requerida não disponível.

Não foi avaliado se tal variação nas doses é suficiente para ter consequências clínicas, o que sugere a necessidade de mais estudos nesse sentido. Entretanto, se considerarmos fatores como a própria qualidade dos comprimidos inteiros (nem sempre conhecida por prescritores e usuários) e que as extensões de absorção, distribuição, metabolização e excreção são diferentes entre os indivíduos, somados à variação na dose conferida pela partição, torna-se mais arriscado adotar a partição de comprimidos em terapias farmacológicas.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica**: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANVISA. **Sistema de Perguntas e Respostas – FAQ**. Brasília, 2002. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/faqdinamica/index.asp?Secao=Usuario&usersecoes=36&userassunto=84> >. Acesso em: 2 out. 2012.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 80, de 11 de maio de 2006. Brasília, 2006. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/fracionamento/rdc.htm> >. Acesso em: 2 dez. 2012.

ANVISA. **Farmacopeia brasileira**. 5. ed. Brasília, 2010a. 2v.

ANVISA. **Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial**. Brasília, 2010b.

ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M. Carbamazepina: Uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 30- 45, 2010.

ARAÚJO, M. Angina de alto risco - Angina instável. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 390-396, jan./mar., 1999.

ARRAIS, P. S. D.; BRITO, L. L.; BARRETO, M. L.; COELHO, H. L. L. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1737-1746, nov./dez., 2005.

AURICCHIO, M. T.; YANO, H. M.; SANTO, A. P.; BUGNO, A. Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 74-79, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Medicamentos Fracionados [Guia para Farmacêuticos]**. Brasília, 2006. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/fraciona/guias/farmaceuticos.pdf> >. Acesso em: 2 dez. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. Brasília, 2012. Disponível: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf >. Acesso em: 2 dez. 2012.

CONTI, M. A.; ADELINO, C. C.; LEITE, L. B.; VASCONCELOS, S. B. Partição de Comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. **Farmacoterapêutica**, ano 12, v. 4/5, set./out. 2007.

CRUICKSHANK, J. M. Are we misunderstanding beta-blockers. **International Journal of Cardiology**, Cambridge, p. 1-18, 2007.

CURTISS, F. R. [Editorial]. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 8, n. 6, p. 519-524, Nov./Dez. 2002.

DOBSCHA, S. K.; ANDERSON, T. A.; HOFFMAN, W. F.; WINTERBOTTOM, L. M.; TURNER, E. H.; SNODGRASS, L. S.; HAUSER, P. Strategies to Decrease Costs of Prescribing Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at a VA Medical Center. **Psychiatric Services**, Portland, v. 54, n. 2, p. 195-200, Feb. 2003.

FERREIRA, A. A. A.; PRATES, E. C.; FERNANDES, J. P.S.; FERRARINI, M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade da dose. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 47-53, 2011.

GEE, M.; HASSON, N. K.; HAHN, T.; RYONO, R. Effects of a Tablet-Splitting Program in Patients Taking HMG-CoA Reductase Inhibitors: Analysis of Clinical Effects, Patient Satisfaction, Compliance, and Cost Avoidance. **Journal of Managed Care Pharmacy**, Alexandria, v. 8, n. 6, p. 453-458, Nov./Dez. 2002.

GORMAN, J. M.; LIEBOWITZ, M. R.; FYER, A. J.; CAMPEAS, R.; KLEIN, D. F. Treatment of social phobia with atenolol. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 5, p. 669-677, 1985.

HAMER, A. M.; HARTUNG, D. M.; HAXBY, D. G.; KETCHUM, K. L.; POLLACK, D. A. Initial Results of the Use of Prescription Order Change Forms to Achieve Dose Form Optimization (Consolidation and Tablet Splitting) of SSRI Antidepressants in a State Medicaid Program. **Journal of Managed Care Pharmacy**, Alexandria, v. 12, n. 6, p. 449-456, July/Aug. 2006.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10th ed. São Paulo: Ed Mcgraw-hill, 2010.

KNIJNIK, D. Z.; KRUTER, B.; CORDIOLI, A. V.; KAPCZINSKI, F. Tratamento Farmacológico da Fobia Social: diretrizes e algoritmo. In: _____. **Psicofármacos: Consulta Rápida**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

MARRIOTT, J. L.; NATION, R. L. Splitting tablets. **Australian Prescriber**, Melbourne, v. 25, n. 6, p. 133-135, 2002.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, p. 39-48, 2005.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Compound. **Atenolol** – compound summary. Disponível em: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=2249&loc=ec_rcs>. Acesso em: 3 Dec.. 2012.

NOVIASKY, J.; LO, V.; LUFT, D. D. Which medications can be split without compromising efficacy and safety? **The Journal of Family Practice**, Denver, v. 55, n. 8, p. 707-708, Aug. 2006.

PARRA, D.; BECKEY, N. P.; RAVAL, H. S.; SCHNACKY, K. R.; CALABRESE, V.; COAKLEY, R. W.; GOODHOPE, R. C. Effect of Splitting Simvastatin Tablets for Control of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. **The American Journal of Cardiology**, West Palm Beach, v. 95, p. 1481-1483, June 2005.

PEEK, B. T.; AL-ACHI, A.; COOMBS, S. J. Accuracy of tablet splitting by elderly patients. **The Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 4, p. 451-452, July 2002.

QUINZLER, R.; GASSE, C.; SCHNEIDER, A.; KAUFMANN-KOLLE, P.; SZECSENYI, J.; HAEFELI, W. E. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Heidelberg, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6. edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RODENHUIS, N.; DE SMET, P. A. G. M.; BARENDs, D. M. The rationale of scored tablets as dosage form. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 305-308, 2004.

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

VOLPE, Donna A.; GUPTA, A.; CIAVARELLA, A. B.; FAUSTINO, P. J.; SAYEED, V. A.; KHAN, M. A. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, p. 65-69, 2008.

WADWORTH, A. N.; MURDOCH, D.; BROGDEN, R. N. Atenolol: A reappraisal of its pharmacological proprieties and therapeutic use in cardiovascular disorders. **Drugs**, v.42, n. 3, p. 468-510, 1991.

WANDER, G. S.; CHHABRA, S. T.; KAUR, K. Atenolol Drug Profile. **Journal of Association of Physicians of India**, Dehradun, v. 57, p. 13-16, Sept. 2009.

WANNMACHER, L. Rediscutindo o uso de betabloqueadores na hipertensão. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 4, n. 6, maio 2007.

ZACHARIAS, F. J. Clinical Review of Atenolol as an Antihypertensive. **Journal of the Royal Society of Medicine**, Merseyside, v. 70, n. 5, p. 58-62, 1977.

ANEXO A

ANEXO A – Tabela de Distribuição F de Snedecor, para $\alpha = 0,05$.

gl/ denom	Graus de liberdade no numerador									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161,45	199,50	215,71	224,58	230,16	233,99	236,77	238,88	240,54	241,88
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38	19,40
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16
35	4,12	3,27	2,87	2,64	2,49	2,37	2,29	2,22	2,16	2,11
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08
45	4,06	3,20	2,81	2,58	2,42	2,31	2,22	2,15	2,10	2,05
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,20	2,13	2,07	2,03
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,10	2,03	1,97	1,93

FONTE: www.inf.ufsc.br/~ogliari/arquivos/Tabelas.doc