

## Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. 9:3 (2016)

July 2016

Article link:

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=262&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Partição de comprimidos de atenolol e propranolol e sua possível implicação em seu efeito terapêutico.

Partition of atenolol and propranolol tablets and its possible implication in their therapeutic effect.

A. S. Inhã, J.B. Gomes, P. G. Sampaio, V. C. G. Soares, A. E. Bigueti, S. A. Marques.

Centro universitário Padre Anchieta

Author for correspondence: [salmeidamarques@uol.com.br](mailto:salmeidamarques@uol.com.br)

**Resumo.** Medicamento é definido como produto farmacêutico que é obtido ou elaboradotecnicamente. Deve conter um ou mais fármacos juntamente com outras substâncias, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. A forma farmacêutica de uso oral em comprimidos é relevante dada às vantagens que apresenta. Os medicamentos são produzidos em doses pré-estabelecidas, que são dosagens padrões de cada empresa farmacêutica, podendo ocorrer de não atender as necessidades do paciente quanto à exata concentração do fármaco. Ainda existe a necessidade de reduzir os custos ou conseguir doses mais baixas que às vezes não são encontradas disponíveis comercialmente e por este motivo, muitas vezes os pacientes são instruídos a partiros comprimidos. A ANVISA relata que a prática da partição de comprimidos ao meio é prejudicial ao paciente, principalmente se o comprimido tem alguma função especial de liberação, ou seja, que libera seu conteúdo em um determinado período ou local no organismo, antes de se dissolver por completo ou se os mesmos possuem revestimentos. Este trabalho tem por objetivo analisar a divisibilidade de comprimidos de propranolol e atenolol, ou seja, se o processo de partição pode influenciarna uniformidade de concentração do fármaco entre as metades obtidas após a divisão utilizando o emprego de cortadores de comprimidos. Foram escolhidos para análise os medicamentos propranolol 40mg e atenolol 50mg, por serem frequentemente utilizados no controle da pressão arterial. A metodologia de doseamento destes princípios ativos foi adaptada Farmacopéia Brasileira (1988) utilizando espectrofotometria. Os resultados indicam que houve variação na dosagem dos comprimidos de atenolol partidos, oscilando de 70 a 142% da meia dose e para o propranolol a variação obtida foi em torno de 90 a 112% da dosagem em meia dose. Os dados do propranolol podem ter sido melhores, pois os comprimidos utilizados apresentam um facilitador que é o sulco divisor. Os dados indicam que a partição de comprimidos não deve ser incentivada, pois podem levar a perda da eficácia no tratamento.

**Palavras chave:** Comprimidos, partição, Atenolol, Propranolol.

**Abstract.** A medicament is defined as a pharmaceutical product that is obtained or prepared technologically. It should contain one or more active ingredients with other substances with prophylactic, curative, palliative or diagnostic purposes. The pharmaceutical dosage form of oral tablets is relevant given the advantages it presents. The drugs are produced in pre-established doses, doses that are patterns of each pharmaceutical company and may not meet the needs of all patients. There is still a need to reduce the cost or achieve lower dosages that are sometimes found not commercially available and therefore, frequently some patients are instructed to cut the tablets. ANVISA reports that the practice of tablets partition in half is harmful to the patient, especially if the tablet has some special kinds of releasing its contents, in a given period or location in the body, before dissolving completely or whether they have coatings. This work aims to analyze the partition of propranolol and atenolol tablets, and if the process of partition can influence in the

uniformity of the drug between the halves obtained after splitting using the employment tablet cutters. These tablets Propranolol 40mg and Atenolol 50mg were chosen due to their common use to control blood pressure. The assay methodology of these active ingredients has been adapted from Brazilian Pharmacopoeia (1988) using spectrophotometry. The results showed that there was a variation in the dosage of atenolol tablets parties from 70-142% and for propranolol half tablets the variation was obtained around 90 and 112% of the half dosage. Propranolol data may have been better since these tablets have a facilitator who is the divisor groove. The data indicate that the partition tablets should not be encouraged because it can lead to loss of efficacy in the treatment.

**Keywords:** Tablets, partition, Atenolol, Propranolol.

## Introdução

O medicamento pode ser definido como um produto farmacêutico, obtido a partir da tecnologia farmacêutica constituído por um ou mais princípios ativos e excipientes a fim de se obter características profiláticas, curativas, paliativas ou mesmo para fins de diagnóstico. Já o fármaco é uma substância ativa, droga, insumo farmacêutico ou matéria-prima empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa à qual se administra (Farmacopéia Brasileira, 1988; Brasil, 1973).

Os medicamentos devem ser administrados ao paciente por meio de vias possíveis e apropriadas e os princípios ativos devem estar veiculados em formas farmacêuticas sólida, semi-sólida ou líquida sendo que as mais utilizadas são as sólidas de uso oral (Pezzini *et al.*, 2007).

A fase farmacêutica ocorre logo após a administração do fármaco ao paciente. Nesta fase, o ativo será liberado e dissolvido nos fluidos gastrointestinais podendo assim ser absorvido e distribuído até que se realize sua efetiva ação no organismo, muitas vezes pela interação fármaco-receptor.

Pezzini *et al.*, (2007) classifica as formas farmacêuticas de acordo com o tipo de liberação do fármaco, sendo estas de liberação convencional ou modificada. As formas farmacêuticas de liberação imediata, ou também chamadas de liberação convencional devem liberar o fármaco rapidamente logo após ter sido administrado. Para isso são utilizados diluentes solúveis e substâncias desintegrantes para facilitar sua liberação e posterior dissolução nos fluidos biológicos. (Pezzini *et al.*, 2007).

A utilização de uma dose única do fármaco com uma alta concentração pode levar a intoxicação e, portanto, uso por longo período de tempo e várias vezes ao dia, podendo acarretar falta de adesão ao tratamento, sendo assim foram desenvolvidas as formas de liberação modificadas, para evitar múltiplas doses (Nicoletti & Frasson, 2006).

Os fármacos de liberação modificada são aqueles cuja liberação do princípio ativo é retardada ou prolongada. Podem ser de diversos tipos tais como: lipossomos, sistemas transdérmicos, pró-

fármacos, bombas osmóticas, sistemas matriciais e revestimentos entérico (Pezzini *et al.*, 2007; Lopes *et al.*, 2005).

Os comprimidos que apresentam liberação prolongada são desenvolvidos para que os fármacos sejam liberados de maneira gradual e por tal motivo necessitam de administração menos frequente (Pezzini *et al.*, 2007).

A indústria farmacêutica utiliza bastante o revestimento de comprimidos, que podem ser chamados de funcionais, quando visa principalmente proteger o fármaco da umidade, da luz ou da alteração de suas características organolépticas, como: a aparência do produto. A proteção do fármaco, ainda pode ser da absorção em pH diferente do requerido. Os revestimentos não funcionais são estes que visam modificar a liberação do ativo, como mencionado anteriormente (Eserian & Lombardo, 2014). Ressalta-se que cápsulas que são invólucros cilíndricos contendo pós ou líquidos e as drágeas revestimentos açucarados também podem proteger o princípio ativo.

A forma farmacêutica de uso oral em comprimidos é uma das mais utilizadas devido a sua estabilidade físico-química, baixo custo, precisão na dose e facilidade de seu manuseio e administração. Suas dosagens são pré-estabelecidas, devido a padrões de cada empresa farmacêutica, podendo não estar exatamente apropriada ao paciente. Muitas vezes na tentativa de se adequar as doses os pacientes são orientados a dividir os comprimidos (Sachweh *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2013).

A partição de comprimidos se dá principalmente para se obter a dose exata ao paciente, sendo solicitada por médicos ou mesmo profissionais da saúde. Com a partição visa-se obter a dosagem prescrita quando esta não é fabricada pelas indústrias até estabelecer doses fracionadas adequadas em uma determinada prescrição ou mesmo para que se realize um gradual aumento ou decréscimo da dose prescrita e assim tentar minimizar efeitos adversos. Com esta prática esquece-se que pode ocorrer a falta de condicionamento adequado do fármaco, particionado, podendo levar a sua degradação físico-química devido a exposição a umidade, luz e

calor, alterando sua eficácia (Sachwehet *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2013).

A correta realização da partição de um comprimido é um processo complicado, pois é difícil obter um corte preciso da metade do comprimido, muitas vezes estes não possuem sulcos o que aumenta a dificuldade. O uso de facas ou cortadores de comprimidos também podem trazer diferenças nas metades obtidas, além de que deve-se considerar que a pessoa que realiza este corte pode ser um idoso, ter problemas visuais ou até motoras complicando ainda mais este processo (Sachweh *et al.*, 2006; Auricchio *et al.*, 2010).

A friabilidade que se refere a resistência ao desgaste do comprimido ou a dureza relativa à resistência do comprimido ao esmagamento também pode contribuir para a partição desigual e menos precisa dos comprimidos (Gil & Machado, 2010).

A quebra dos comprimidos de maneira desigual pode levar a uma variação significativa nas doses administradas fazendo com que o paciente cada dia não mantenha a dose terapêutica adequada (Araujo, 2007).

A ANVISA alerta sobre a prática da partição de comprimidos ao meio mencionando que é prejudicial ao paciente devido a alteração na posologia e que isto deve ser alertado na bula dos medicamentos (Silva *et al.*, 2013). A prática do corte de comprimidos não deve ser realizada para comprimidos revestidos e medicamentos com liberação controlada tais como: cápsulas e drágeas. Antes de realizar a quebra de comprimidos deve ser solicitada a orientação do farmacêutico ou médico (Notícias da ANVISA; 2003).

Segundo matéria publicada Folha de São Paulo, os comprimidos quando quebrados, perdem uniformidade, assim não se pode afirmar que possuem a mesma quantidade de princípios ativos em ambas as partes do comprimido. O medicamento ainda pode sofrer alterações no teor, ou seja, a concentração de princípios ativos do comprimido em ambas as partes podendo ser maior ou menor, e ainda se degradar em substâncias que tenham toxicidade elevada. Existe, para alguns medicamentos um estreito limiar entre a perda do valor terapêutico e possibilidade de toxicidade (Araujo, 2007).

Para se tentar solucionar a falta de uma determinada dose necessária para um paciente é indicado recorrer a manipulação de medicamentos com a dose individualizada prescrita por um médico. Neste caso é desenvolvida a dosagem personalizada ao paciente respeitando a prescrição e forma farmacêutica (Sachwehet *et al.*, 2006).

O medicamento Atenolol é usado para o controle de: hipertensão arterial, angina pectoris, arritmias cardíacas e também no tratamento de infarto do miocárdio. A classe farmacêutica desta substância é dos beta-bloqueadores ( $\beta$ -bloqueadores), que reduz a pressão arterial (Bula atenolol, 2010).

O Propranolol é um fármaco da classe dos  $\beta$ -bloqueadores que inibe a estimulação dos receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2 presentes no coração e vasos sanguíneos. Pode ser usado para o tratamento e prevenção do infarto do miocárdio, angina pectoris e arritmias cardíacas, podendo ser associado ou não a outros medicamentos para o tratamento de hipertensão (Bula Propranolol, 2015).

O presente trabalho tem por objetivo analisar a divisibilidade de comprimidos, ou seja, se o processo de partição pode influenciá-la uniformidade de conteúdo entre as metades obtidas utilizando o emprego de cortadores de comprimidos.

## Métodos

Para os experimentos analíticos, seguiu-se a metodologia de doseamento adaptada da FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4ª EDIÇÃO DE 1988, PARTE 1, V.2.14.

Os equipamentos e reagentes utilizados foram: Balança Bio Precisa. Modelo: FA2104N, Espectrofotômetro Biochrom Libra S12, Metanol Merck. Lote: IS63507; Fabricado: 20/10/2010 Validade: 31/10/2013, Atenolol base. Lote: 82/4A2R11; Fabricado: 01/06/2008; Validade: 31/05/2013; Pureza 100%. Comprimido de Atenolol 50mg. Disponível no mercado. Validade: 01/2013. Propranolol base. Lote: M070526; Fabricado: Maio/2007; Validade: Maio/2011; Pureza: 99,77%. Comprimido de Propranolol 40 mg. Disponível no mercado. Validade: 09/2013.

### Análise do propranolol

Para a determinação do peso médio foram pesados 20 comprimidos de propranolol 40 mg, em seguida foi obtido o peso médio: pela soma do peso total dos vinte comprimidos dividido pelo total de comprimidos (vinte).

Para o preparo do padrão foi pesada uma quantidade de cloridrato de propranolol com pureza de 99,77%, solubilizado e homogeneizado. Pesou-se 20 mg do cloridrato de propranolol, adicionado em balão volumétrico de 100 mL com metanol, homogeneizado e depois retirado uma alíquota de 2mL desta solução e adicionado em balão volumétrico de 10 mL contendo metanol e em seguida foi homogeneizado, atingindo assim a concentração de 0,04 mg/mL. Em seguida procedeu-

se a leitura em espectrofotômetro a 290 nm e realizou-se também a varredura de 200 a 600 nm.

No preparo da amostra cortaram-se 20 comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg com um cortador de comprimidos, selecionou-se 10 metades aleatoriamente referentes a meia dose de um comprimido cada, que foram individualmente adicionados em balões volumétricos de 100 mL com metanol, solubilizados manualmente sob agitação vigorosa, homogeneizados, depois foi retirada uma alíquota de 1 mL cada solução e adicionado em balões volumétricos de 10 mL com metanol, em seguida homogeneizados. Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro a 290 nm.

Para o preparo do placebo foi pesado quantidades equivalentes dos excipientes do cloridrato de propranolol 40 mg disponíveis no mercado, solubilizados e homogeneizados. Pesou-se 0,1 g da mistura de amido, estearato de magnésio, manitol, povidona e talco, adicionados em balão volumétrico de 100 mL com metanol, solubilizados sob agitação manual vigorosa, homogeneizados, depois foi retirada uma alíquota de 1 mL desta solução e adicionado em balão volumétrico de 10 mL com metanol, em seguida homogeneizado. Em seguida procedeu-se uma varredura em espectrofotômetro de 200 a 600 nm.

Utilizou-se para o preparo da curva de calibração os seguintes padrões:

Curva concentração de 0,01 mg/mL: pipetou-se 100 µL de uma solução de concentração 0,2 mg/mL de cloridrato de propranolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,02 mg/mL: pipetou-se 200 µL de uma solução de concentração 0,2 mg/mL de cloridrato de propranolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,03 mg/mL: pipetou-se 300 µL de uma solução de concentração 0,2 mg/mL de cloridrato de propranolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,04 mg/mL: pipetou-se 400 µL de uma solução de concentração 0,2 mg/mL de cloridrato de propranolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,052 mg/mL: pipetou-se 520 µL de uma solução de concentração 0,2 mg/mL de cloridrato de propranolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro a 290 nm de todos os pontos da curva.

#### *Análise do atenolol*

Para a determinação do peso médio foram pesados 20 comprimidos de atenolol 50 mg, em seguida obteve-se o peso médio pela soma do peso

total dos vinte comprimidos dividido pelo total de comprimidos (vinte).

Para o preparo do padrão foi pesada uma quantidade de atenolol com pureza 100%, solubilizado, e homogeneizado. Pesou-se 10 mg de atenolol, adicionado em balão volumétrico de 10 mL com metanol, homogeneizado, depois retirado uma alíquota de 1 mL desta solução para balão volumétrico de 10 mL contendo metanol e em seguida foi homogeneizado, atingindo assim a concentração de 0,1 mg/mL. Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro a 275 nm e também a varredura de 200 a 600 nm.

No preparo da amostra cortaram-se 20 comprimidos de atenolol 50 mg com um cortador de comprimidos, selecionou-se aleatoriamente 10 metades referentes a meia dose de um comprimido cada, adicionados em balões volumétricos de 50 mL com metanol, solubilizados manualmente sob agitação vigorosa, homogeneizados, depois retirado uma alíquota de 1 mL de cada solução e adicionado em balões volumétricos de 10 mL com metanol, em seguida homogeneizados. Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro a 275 nm.

Para o preparo do placebo foi pesado quantidades equivalentes dos excipientes do atenolol 50 mg, solubilizados e homogeneizados. Pesou-se 0,130 g da mistura de amido, carbonato de magnésio, laurilsulfato de sódio e povidona, adicionados em balão volumétricos de 50 mL com metanol, solubilizados sob agitação manual e vigorosa, homogeneizados, depois foi retirada uma alíquota de 1 mL desta solução e adicionado em balão volumétrico de 10 mL com metanol, em seguida homogeneizado. Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro a 275 nm e a varredura de 200 a 600 nm.

Utilizou-se para o preparo da curva de calibração os seguintes padrões:

Curva concentração de 0,025 mg/mL: pipetou-se 50 µL de uma solução de concentração 1 mg/mL de atenolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,05 mg/mL: pipetou-se 100 µL de uma solução de concentração 1 mg/mL de atenolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,075 mg/mL: pipetou-se 150 µL de uma solução de concentração 1 mg/mL de atenolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,1 mg/mL: pipetou-se 200 µL de uma solução de concentração 1 mg/mL de atenolol e diluiu-se com metanol para 2 mL.

Curva concentração de 0,13 mg/mL: pipetou-se 260 µL de uma solução de concentração 1mg/mL de atenolol e diluiu-se com metanol para 2 mL. Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro a 275 nm de todos os pontos da curva.

### Resultados e discussão

Os resultados de peso médio dos comprimidos de Propranolol 40 mg e Atenolol 50 mg estão na Tabela 1.

A média obtida do propranolol foi de 131,7 mg e coeficiente de variação de 1,79%, sendo que desse peso total dos comprimidos, teoricamente 40 mg seriam do princípio ativo e 91,7 mg seriam dos excipientes, assumindo que os comprimidos estejam dentro dos padrões de qualidade. A média obtida do atenolol 50 mg foi de 183,06 mg e coeficiente de variação de 1,46%, sendo que desse

peso total do comprimido, teoricamente 50 mg seriam do princípio ativo e 133,06 mg seriam dos excipientes, assumindo que os comprimidos estejam dentro dos padrões de qualidade. O coeficiente de variação entre os pesos de cada comprimido sendo menor que 2%, que permite verificar que os valores mostram homogeneidade do lote.

Para a determinação da seletividade do método, foi realizada uma leitura total da absorbância no intervalo de 200 nm a 600 nm das soluções padrão e placebo do atenolol e propranolol, demonstrado no Gráfico 1.

Os resultados indicam que as soluções placebo não interferem com o método empregado para as análises, pois o comprimento de onda de absorção do placebo é diferente do padrão, não ocorrendo sobreposição das curvas demonstrando a especificidade da análise.

**Tabela 1 - Peso médio propranolol 40 mg x atenolol 50 mg.**

Comprimidos de propranolol 40 mg	Peso em (mg)	Comprimidos de atenolol 50 mg	Peso em (mg)
1	131,9	1	184,1
2	130,6	2	181
3	133,7	3	187,3
4	132	4	183
5	132,8	5	180,2
6	128,8	6	181,8
7	131,9	7	188,5
8	126,7	8	182,4
9	130,9	9	182,5
10	131,9	10	183,2
11	130	11	177,5
12	129,5	12	182,7
13	136,1	13	183,5
14	131,6	14	184,7
15	130,6	15	182,1
16	131,7	16	185,2
17	133,3	17	187,1
18	137,2	18	178,2
19	132,8	19	183,5
20	129,9	20	182,6
<b>Peso total</b>	<b>2633,9</b>	<b>Peso total</b>	<b>3661,1</b>
<b>Peso médio</b>	<b>131,7</b>	<b>Peso médio</b>	<b>183,06</b>
<b>Coeficiente de variação</b>	<b>1,79%</b>	<b>Coeficiente de variação</b>	<b>1,46%</b>

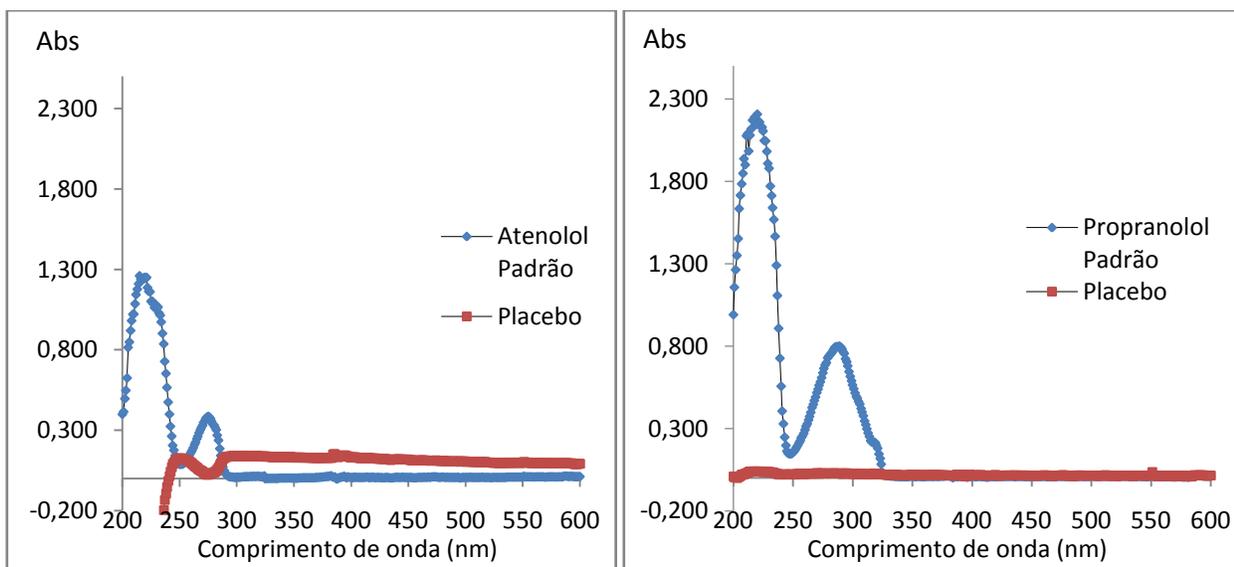


Gráfico 1 – Relação de absorvância máxima por comprimento de onda.

Foram realizadas 6 vezes a leitura da absorvância dos padrões de propranolol e atenolol em espectrofotômetro com comprimento de onda igual a 290 nm e 275 nm, respectivamente, sendo

utilizado como branco o metanol. O coeficiente de variação entre as leituras foi menor que 2%, indicando boa precisão instrumental na análise. Os resultados estão na Tabela 2.

**Tabela 2 - Absorbâncias dos padrões de propranolol e atenolol.**

Leituras do padrão de propranolol 40 mg	Absorbâncias	Leituras do padrão atenolol 50 mg	Absorbâncias
1	0,765	1	0,519
2	0,765	2	0,519
3	0,766	3	0,518
4	0,765	4	0,517
5	0,766	5	0,515
6	0,766	6	0,516
<b>Médias das abs.</b>	<b>0,7655</b>	<b>Média das abs.</b>	<b>0,5173</b>
<b>Coeficiente de variação</b>	<b>0,07%</b>	<b>Coeficiente de variação</b>	<b>0,29%</b>

Para se determinar a curva de calibração do propranolol e atenolol foram feitas soluções com diferentes concentrações para cada uma delas foram realizadas 3 leituras em espectrofotômetro, assim foi possível gerar uma curva de calibração de absorbâncias em função das concentrações de cada solução. Essa curva de calibração permite analisar a progressão linear de determinada metodologia. Para um resultado ótimo é desejável

que  $R^2$  e R seja o mais próximo possível de 1 e é exatamente o que foi observado nas curvas de calibração do propranolol e do atenolol que se mostraram lineares. Sendo assim, as curvas estão de acordo com as normas da validação de métodos analíticos e adequadas para utilização nos cálculos (RE 899, 2003). As curvas de calibração estão no Gráfico 2.

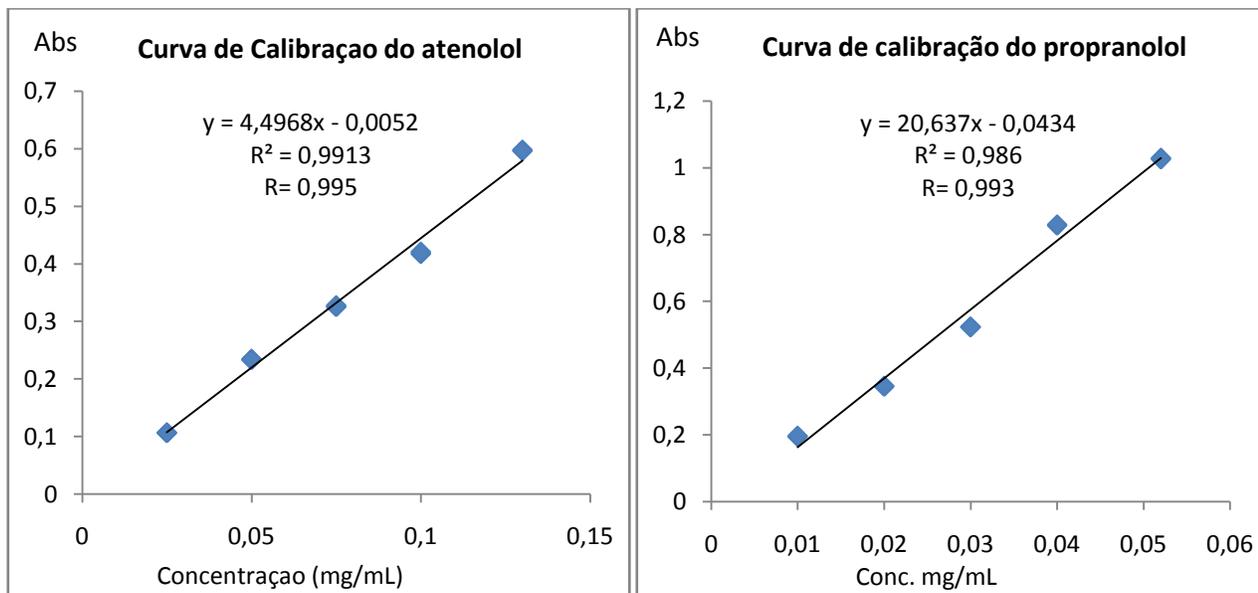


Gráfico 2– Absorbância/ concentração do propranolol e atenolol.

Os doseamentos espectrofotométricos na região ultravioleta são realizados a partir da absorbância da solução da amostra preparada na concentração especificada na monografia com padrões de concentração conhecida como os da curva. Realiza-se a leitura das soluções padrão e, em seguida, da amostra, com o menor intervalo de tempo possível entre as duas etapas e em condições experimentais idênticas para assim diminuir as possibilidades de erros experimentais.

As dosagens são realizadas utilizando as curvas de calibração, gráficos de absorbância versus concentração preparado pela leitura no comprimento de onda de absorbância máxima ( $\lambda_{max}$ ) que geralmente está determinado na Farmacopéia e a medida se dá com soluções dos padrões em crescentes. A determinação da concentração da solução amostra é obtida por interpolação da curva e/ou cálculos com padrões. A resolução determina que a curva apresente no mínimo 5 concentrações diferentes (RE 899, 2003).

O cálculo para determinação da concentração da solução-amostra em referência à solução-padrão baseia-se na equação da lei de Beer, que mostra que concentração e absorbância são grandezas proporcionais (Skoog, 2006).

Com a determinação da absorbância da solução padrão e das amostras contando suas diluições é possível realizar o cálculo do teste de uniformidade.

Sendo assim, é possível determinar a quantidade de princípio ativo contido na meia dose do comprimido de propranolol 40 mg, e comprimidos de atenolol 50 mg, com meia dose de 20 mg e 25 mg respectivamente adotadas como 100%.

Os resultados para o Propranolol e Atenolol estão presentes na Tabela 3.

Os resultados mostram que os valores de uniformidade da meia dose dos comprimidos não foram adequados. No entanto, a uniformidade do propranolol foi melhor que a do atenolol, talvez porque este comprimido apresenta um sulco divisor facilitando a operação de corte, o que não justifica a ação, pois mesmo assim haverá a variação da dose administrada.

A variação da meia dose do comprimido de propranolol 40 mg está por volta de 90 a 112% e do comprimido de atenolol 50 mg em 70 a 142%, ou seja, em determinado momento a dose administrada será maior o que reduzirá a pressão arterial, em outra quantidade será insuficiente para normalizar a pressão arterial, podendo acarretar sérios riscos à saúde do usuário.

Existem outros fatores que não foram levados em consideração que podem ainda mais agravar o teor dos comprimidos como, por exemplo, o armazenamento do comprimido dividido, uma vez que, este ficará sob ação do ambiente promovendo degradação do princípio ativo e ocorrendo riscos de contaminações por agentes externos (Silva et. al., 2013).

Outro fator de suma importância são os medicamentos com baixo índice terapêutico cuja diferença entre dose terapêutica e tóxica são mínimas, e no caso para uma variação semelhante a que ocorreu com o propranolol e atenolol poderiam causar um grau de toxicidade muito grande na pessoa que fizesse seu uso (Araujo, 2007).

Em estudo realizado sobre a variação do teor do comprimido de Atenolol, divididos utilizando-se faca caseira e aparelho cortador, os resultados mostraram diferenças pouco significativas, apesar de que a partição em si levou a dispersão dos teores entre os fragmentos. A partição do comprimido pela metade apresentou resultados que variaram de 7,8% e 12,1%, e quando divididos em quatro partes

obteve-se variações entre 9,2% e 21,1%. Novamente estas discrepâncias podem comprometer a eficácia do tratamento dos pacientes (Auricchio et al., 2010). Assim pode-se dizer que o problema não está em qual método utilizado para a partição do comprimido, mas sim na ação de parti-lo.

Tabela 3 - % de princípio ativo de Propranolol contido em meia dose, considerando meia dose como 100%.

Amostras propranolol	Absorbâncias	Total de (mg) em meia dose	% de princípio ativo	Amostras atenolol	Absorbâncias	Total de (mg) em meia dose	% de princípio ativo
1	0,351	17,93	89,66	1	0,222	24,03	96,12
2	0,439	22,43	112,14	2	0,159	17,21	68,84
3	0,389	19,87	99,37	3	0,211	22,84	91,36
4	0,387	19,77	98,86	4	0,274	29,66	118,64
5	0,366	18,70	93,50	5	0,295	31,93	127,72
6	0,441	22,53	112,65	6	0,194	21,0	84,00
7	0,355	18,14	90,69	7	0,328	35,51	142,04
8	0,398	20,33	101,67	8	0,321	34,75	139,00
9	0,401	20,49	102,44	9	0,32	34,64	138,56
10	0,346	17,68	88,39	10	0,304	32,91	131,64
	<b>Média</b>	<b>19,79</b>	<b>98,94</b>		<b>Média</b>	<b>28,45</b>	<b>113,79</b>
	<b>Desvio padrão</b>	<b>1,73</b>	<b>8,67</b>		<b>Desvio padrão</b>	<b>6,62</b>	<b>26,47</b>
	<b>Coefficiente de variação</b>	<b>8,77</b>	<b>8,77</b>		<b>Coefficiente de variação</b>	<b>23,26</b>	<b>23,26</b>

## Conclusão

Analisando todos os fatores e resultados obtidos na pesquisa, chega-se à conclusão de que cortar os comprimidos ao meio pode gerar diferenças significativas no teor de princípio ativo contido em cada uma das partes, independente da homogeneidade na produção e se estes apresentam ou não sulcos divisórios para facilitar o corte. Isso pode fazer com que o medicamento não desempenhe sua ação correta, neste caso, no controle da pressão arterial do paciente. Assim, o custo benefício de se realizar o corte em comprimidos deve ser avaliado muito bem, uma vez que a gravidade na diferença do teor é aumentada em medicamentos com índice terapêutico baixos, podendo ocorrer intoxicações graves ou falta de eficácia. A análise foi realizada em medicamentos de controle da pressão arterial, mas não significa que não pode ser estendida para outras classes de medicamentos, pois a ação de cortar o comprimido

dependendo da habilidade do paciente pode piorar ainda mais o teor do medicamento.

Este trabalho contribui para a informação dos profissionais da saúde e dos pacientes que a prática de cortar comprimidos, muitas vezes incentivada não deve ser realizada, pois os valores obtidos nas metades dos comprimidos possuem um valor muito diferente e o paciente ora está fazendo uso de dosagem baixa, ora de dosagem alta, prejudicando o efeito terapêutico da medicação.

## Referências bibliográficas

Araujo P. Dividir comprimidos pode afetar efeito terapêutico. Folha de São Paulo. 27/05/2007; Seção: Cotidiano. [Acesso em 08/10/2010] Disponível em: [WWW1.folha.uol.com.br/folha/cotidiano/ult95u300064.shtml](http://WWW1.folha.uol.com.br/folha/cotidiano/ult95u300064.shtml)

Auricchio MT, Yano HM, Santos AP, Bugno A. Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador. Rev. Acta Paul Enferm, São Paulo, 2011; 24(1): 74-79. [Acessado em 15/03/2011]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ape/v24n1/v24n1a11.pdf>

Brasil, Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências, são adotadas os seguintes conceitos técnicos. [Acesso em: 27/01/2011]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm)

Bula Atenolol. Prati-donaduzzi(Brasil), Produtos e Medicamentos. [Acesso em 06/06/2016].

Bula Propranolol. TEUTO (Brasil), Produtos e Medicamentos. [Acesso em 06/06/2016]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9600922014&pldAnexo=2280847](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9600922014&pldAnexo=2280847)

Eserian JK Lombardo, M. Comprimidos revestidos por películas: tipos de não-conformidades e suas causas. Revista Eletrônica de Farmácia. 2014; Vol.XI (3),32-47. Farmacopéia Brasileira. 4. ed. Parte I. Fascículos 3 e 6 São Paulo: Atheneu; 1988, IV Generalidades, Monografia do Atenolol e Propranolol.

Gil ES, Machado AA. Ensaio de qualidade. In: Gil ES. Controle Físico-químico de Qualidade de Medicamentos. 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010. P. 275 – 276.

Lopes, CM.; Lobo, JMS.; Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. Rev. Bras. Cien. Farm., São Paulo, 41, 2005; (2). p.455-470.

Nicoletti CD, Frasson, APN. Formas de liberação controlada: Revisão Bibliográfica e Avaliação Comparativa da Qualidade de Comprimidos Retard de Nifedipina 20mg de Referência e Similar. Revista Contexto & Saúde. 2006; 5 (10):65-74.

Notícias da ANVISA Ministério da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância sanitária - ANVISA.. [Acesso em 25/05/2016]. Disponível em: [WWW.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/210503.htm](http://WWW.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/210503.htm)

Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. Rev Bras Ciências Farmacêuticas. 2007;43(4): 491-502. [Acesso em 30/10/2010]; Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/01.pdf>

Resolução Específica (RE), nº 899 de 29 de maio de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, Brasília (DF): [Acesso em: 27/01/2011]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899\\_03re.htm#](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm#)

Sachweh KV, Dulnik GL, Franini N, Pabis JFI, Honda MT. Diferentes métodos empregados na partição de comprimidos e consequências no tratamento medicamentoso. [Acesso em 25/09/2010]. Disponível em: <http://www.equilibra.com.br/Artigo%20-%20Comprimidos.pdf>

Silva JR, Vargem DS, Siqueira FS, Borges, JA. Avaliação da concentração do fármaco captopril na divisão de comprimidos. Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. 2013; 17 (4): 9-16.

Skoog, DA et al. Fundamentos de Química Analítica. São Paulo: Cengage Learning; 2006.