

Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos

Maíra Teles Teixeira,¹ Lívia Cristina Lira Sá-Barreto,² Dayde Lane Mendonça Silva¹ e Marcílio Sergio Soares Cunha-Filho¹

Como citar: Teixeira MT, Sá-Barreto LCL, Silva DLM, Cunha-Filho MSS. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(6):372-77.

RESUMO

A partição de comprimidos é uma prática controversa no meio da saúde. Mesmo assim, é amplamente difundida, principalmente em tratamentos envolvendo crianças e idosos, para ajustar doses, facilitar a ingestão do medicamento ou baratear o custo do tratamento medicamentoso. Os riscos dessa prática estão relacionados principalmente à imprecisão na dosagem das frações e a problemas de estabilidade no medicamento partido. O objetivo deste trabalho foi traçar um panorama das bases sanitárias que norteiam esse tema no mundo. Constatamos que as agências regulatórias de saúde dos países que integram o Mercosul, além de outros países sul-americanos, não possuem normas publicadas que tratem de partição de comprimidos. Entre as agências sanitárias pesquisadas, a Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, é a única a apresentar normas que abrangem desde instruções para orientar o fracionamento até a regulação do processo de fabricação. O conceito de sulco funcional implementado pela FDA estabelece algumas garantias quanto à capacidade do comprimido de ser fracionado. Pode-se concluir que ainda faltam bases técnicas e científicas para direcionar as normas sanitárias acerca desse tema, tornando a decisão sobre a partição de comprimidos, em determinadas situações, aleatória e de alto risco para a saúde pública.

¹ Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília (DF), Brasil. Correspondência: Marcílio Sergio Soares Cunha-Filho, marciliofarm@hotmail.com

² Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ceilândia, Brasília (DF), Brasil.

A necessidade de regulação mais pormenorizada é vital para garantir a segurança dos usuários de medicamentos.

Palavras-chave: Comprimidos; administração oral; uso indevido de medicamentos sob prescrição; vigilância sanitária.

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comercializada no mundo, devido, principalmente, à facilidade de administração, ao baixo custo e à maior estabilidade quando comparados a outras formas farmacêuticas, o que implica um enorme universo de usuários (1). A partição de comprimidos, uma divisão física que origina duas ou mais frações do medicamento, é frequentemente realizada para ajustar a dose, facilitar a ingestão do medicamento ou baratear o custo do tratamento medicamentoso (2). Até a existência de normativa sanitária específica sobre o tema, com instruções de produção e realização do procedimento, o que só ocorreu em 2012 nos Estados Unidos, as agências reguladoras partiam do princípio de que a partição de comprimidos era uma prática atípica. Contudo, estudos mostram que o fracionamento de comprimidos é relativamente comum (3-5). Ressalta-se ainda que a partição de comprimidos é realizada especialmente no caso de crianças e idosos — populações mais vulneráveis às consequências clínicas negativas desse procedimento.

Na Alemanha, estima-se que 49% dos pacientes da atenção primária fracionem comprimidos (3). Em um estudo realizado em farmácias comunitárias na Suíça com adultos em uso de polifarmácia, 12% dos pacientes afirmaram ter dificuldades para engolir os comprimidos, sendo que 23% deles não aderiam intencionalmente à farmacoterapia devido a essa dificuldade (6). No Reino Unido, uma pesquisa em lares de idosos mostrou que a prática de esmagar comprimidos ou abrir cápsulas ocorria em mais de 80% dos cuidados realizados pela enfermagem (4). Outra pesquisa, realizada na Austrália, mostrou que, dos medicamentos utilizados em unidades de cuidados de idosos, 34% tinham sua forma farmacêutica original alterada antes da administração (5).

A preocupação dos profissionais de saúde com essa prática está relacionada, principalmente, com a imprecisão na dosagem das frações obtidas pela partição, já que não há como garantir que um comprimido partido em dois originará fragmentos com exatamente a metade da dose original. Segundo evidências científicas recentes, o processo de partição acarreta alguma variação na dose pretendida, que, a depender do medicamento e do protocolo de tratamento, pode provocar desde dosagens subterapêuticas até sobredosagens (7). Os estudos científicos publicados até a data apontam que fatores como formato do comprimido, espessura,

dureza e tipo de sulco podem ser decisivos na obtenção de frações de comprimidos com uniformidade de dose, porém ainda não há certezas estabelecidas (8).

Além das questões de dosagem, a exposição ambiental do conteúdo interno de comprimidos revestidos pode provocar problemas de estabilidade no medicamento. Há também a possibilidade de intoxicação decorrente do manuseio do comprimido durante o processo de partição, no caso de fármacos tóxicos (como antineoplásicos), por exemplo, e de dano ao trato gástrico com fármacos irritantes. É importante mencionar ainda o risco de danificar mecanismos de liberação modificada que sejam dependentes da integridade dos comprimidos (9).

Um levantamento preliminar da literatura científica realizado pelos autores nas bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e Scifinder (<https://scifinder.cas.org/>) utilizando as palavras-chave *splitting tablets*, *tablet breakability*, *tablet functional score* e *tablet break line* identificou 91 artigos, sendo que apenas 18 foram publicados entre 2012 e 2016 (10–27). Portanto, ainda que o processo de partição de comprimidos seja um problema sanitário importante devido à sua extensa prática, a literatura carece de evidências sobre o tema.

Diante da escassez de informações e da importância do assunto, o presente artigo teve como objetivo elaborar um panorama sobre as bases sanitárias relacionadas à partição de comprimidos em diferentes países. Realizou-se assim uma busca nas agências sanitárias nacionais dos países da União Europeia, Estados Unidos, Austrália, países do Mercosul (Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai e Venezuela), Bolívia, Chile, Colômbia, Equador e Peru. Para essa busca, foram utilizados os mesmos termos descritos para o levantamento preliminar da literatura científica. Foram examinadas as páginas eletrônicas das agências sanitárias, assim como documentos publicados relacionados a produção e controle de qualidade de comprimidos no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2016.

BASES REGULATÓRIAS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a divisão de comprimidos como uma prática comum em farmácias, hospitais e no ambiente doméstico e alerta para os riscos associados que podem levar a falha no tratamento terapêutico ou mesmo toxicidade. Contudo, não estabelece nenhuma diretriz sobre o tema (28). A agência sanitária europeia – *European Medicines Agency* (EMA) – aborda o tema em dois documentos, elaborados em 2006 e 2013, voltados para formulações pediátricas. A primeira publicação alerta acerca dos riscos da partição que são mais críticos para comprimidos de menor tamanho, de baixa dosagem e não sulcados. O segundo documento amplia essa discussão, abordando a necessidade de informar na bula a finalidade da partição (ajuste de dose ou facilitar a deglutição) e de realizar ensaios que permitam avaliar a adequação do comprimido para esse fim (29, 30). Antes disso, a Farmacopeia Europeia incluiu testes de

acurácia para a divisão de medicamentos sulcados, sendo a primeira no mundo a propor algum tipo de controle de qualidade nos comprimidos destinados à partição (31).

As agências regulatórias de saúde dos países membros que compõem o Mercosul (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa, no Brasil; *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*, ANMAT, na Argentina; *Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria*, DNVS, no Paraguai; *Ministerio de Salud Pública*, no Uruguai; e *Servicio Autónomo de Contraloría Sanitaria*, SACS, na Venezuela), além do *Instituto de Salud Pública* no Chile, da *Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud* (UNIMED) na Bolívia, da *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas* (DIGEMID) no Peru, do *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA) na Colômbia, da *Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria* (ARCSA) no Equador e da *Therapeutic Goods Administration* (TGA) na Austrália, não possuem qualquer norma publicada que trate de partição de comprimidos. A Anvisa divulga algumas recomendações superficiais sobre o tema em seu *site*, pressupondo, sem citar qualquer estudo, que a prática da partição de comprimidos é incomum entre os profissionais de saúde (32). Em outra diretriz redigida na forma de perguntas e respostas, de 2015, a Anvisa cita a partição de comprimidos como um procedimento que deve ser realizado apenas em comprimidos sulcados que tenham sido submetidos a testes de controle de qualidade para avaliar a capacidade de partição (33). Contudo, não há nenhuma norma oficial que especifique essas exigências para registros de medicamentos no Brasil. De modo geral, a prática da partição de comprimidos nos diferentes países pesquisados é ignorada ou abordada sem conteúdo técnico, não havendo, conseqüentemente, políticas públicas voltadas para mitigar o problema.

Entre as agências sanitárias pesquisadas, a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, é a única a apresentar normas acerca da partição de comprimidos. A FDA, além de fornecer instruções para orientar a partição, também estabelece normas e controles de qualidade para regular o processo de fabricação de comprimidos que possam ser submetidos ao processo de partição (34). A seguir, destacam-se alguns dos principais pontos abordados pela agência norte-americana.

INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA REALIZAR A PARTIÇÃO

A FDA delega ao profissional de saúde a responsabilidade de decidir sobre a partição em determinadas situações específicas, inclusive quando não há recomendação do fabricante. Contudo, estabelece algumas instruções para nortear esses profissionais e os pacientes acerca da melhor maneira de realizar o fracionamento de comprimidos (34).

Uma recomendação importante versa sobre o armazenamento das frações partidas. Locais úmidos, como o armário do banheiro, devem ser evitados. Outra advertência simples e valiosa diz respeito à realização da partição de um comprimido por vez.

O risco de haver problemas de estabilidade e de imprecisão na dosagem aumenta muito quando há vários comprimidos na caixa, uma vez que o atrito mecânico entre as frações seccionadas pode aumentar o grau de esfarelamento, levando a perda de massa e, consequentemente, redução da dosagem. A maneira mais indicada para armazenar a fração não utilizada do comprimido é guardá-la na própria embalagem para uso posterior, de forma a minimizar a sua exposição (35, 36).

Outra alternativa comum de armazenamento, facilmente encontrada em farmácias comerciais, são os porta-comprimidos. Contudo, identificam-se alguns problemas com relação ao seu uso. Esses dispositivos de armazenamento podem deixar o conteúdo exposto à umidade ambiental e à luz; e, normalmente, não são capazes de imobilizar as frações do comprimido, favorecendo o atrito mecânico com outras frações ou mesmo com as paredes da caixa. Os problemas relatados podem ser minimizados com vedação hermética, adição de um componente dessecante aos casulos do porta-comprimidos e emprego de materiais impermeáveis e opacos. O desgaste das frações poderia ser minimizado com a colocação de algodão para preencher o espaço de cada casulo, evitando o movimento das frações de comprimidos durante o transporte.

Quanto à forma de realizar a partição, a FDA recomenda avaliar as características de tamanho e formato de cada comprimido, e reconhece que o uso de partidor de comprimidos é uma forma frequente de realizar esse fracionamento (37). O referido utensílio, encontrado em qualquer farmácia comercial, é provido de uma forquilha capaz de centralizar o comprimido e de uma lâmina para cortá-lo. Contudo, seu uso ainda está longe de ser uma unanimidade. Estudos conduzidos por Shah et al. (7) verificaram que, no caso da partição de comprimidos de levotiroxina, que apresenta baixo índice terapêutico, o uso de partidor provoca maior fragmentação e piora as características de friabilidade e uniformidade de conteúdo das frações (7). A farmacopeia americana adota a partição manual dos comprimidos nos testes de controle de qualidade (38).

A FDA estabelece também os casos em que a partição é vedada: quando o fracionamento origine doses fora da faixa de uso; quando envolva um fármaco que não seja seguro para o manipulador; ou quando o comprimido apresente mecanismo de liberação modificada que possa ser comprometido pelo processo de partição. No caso de comprimidos de liberação modificada, a decisão deve basear-se no mecanismo de liberação envolvido. Comprimidos com revestimentos gastrorresistentes, por exemplo, não poderiam ser submetidos à partição, enquanto que sistemas matriciais multiparticulados devem ser estudados caso a caso (34). Nessa situação, a decisão acerca da partição apresenta uma variável adicional. As tecnologias envolvidas na liberação de comprimidos são cada vez mais diversificadas e complexas, podendo haver combinações de sistemas de liberação modificada em uma mesma unidade farmacêutica (39). Os prescritores do medicamento não possuem formação farmacotécnica para decidir esses casos, o

que evidencia a complexidade e o caráter multiprofissional da decisão sobre a partição de comprimidos.

ESPECIFICAÇÕES DE FABRICAÇÃO

A FDA estabelece que a dosagem de cada fração de comprimido obtida após a partição não pode estar abaixo da dose mínima terapêutica indicada no registro do medicamento. Os comprimidos fabricados para esse fim devem ser submetidos a testes mecânicos de laboratório. Os fragmentos de comprimidos que se pretendam armazenar devem ainda cumprir outros requisitos mais específicos, como estabilidade comprovada por pelo menos 90 dias em temperatura ambiente (34).

De forma coordenada com as normas estabelecidas pela FDA, as principais farmacopeias do mundo – *U.S. Pharmacopeia* (USP) e Farmacopeia Europeia – estabelecem monografias que especificam critérios de qualidade a serem atendidos pelos comprimidos submetidos ao processo de partição (31, 38). Contudo, as monografias recorrem a adaptações de ensaios preexistentes para avaliação de comprimidos inteiros, não havendo, portanto, ensaios que tenham sido desenvolvidos de forma específica para avaliar a partição de comprimidos.

Portanto, os ensaios disponíveis ainda não são capazes de garantir que os comprimidos de fato possam ser fracionados com segurança. A USP estabelece como aceitável um intervalo de variação de massa para as frações de comprimidos de 75 a 125% (38). Esses limites parecem ser arbitrários e certamente são uma generalização perigosa para fármacos que possuem janela terapêutica estreita, como por exemplo a varfarina, que apresenta vasta utilização em pacientes idosos e é amplamente fracionada na rotina médica para ajuste de dose (40).

O SULCO FUNCIONAL

Originalmente, os sulcos nos comprimidos foram uma solução para aumentar sua resistência mecânica. Posteriormente, esse elemento passou a ser usado também por razões estéticas. A ideia de que o sulco habilita a divisão mecânica de um comprimido não procede, especialmente em países sem regulação específica (41). O levantamento realizado para este artigo mostrou que vários laboratórios no Brasil fabricam comprimidos sulcados sem fornecer qualquer garantia sobre sua partição. Muitos inclusive desaconselham o procedimento, alegando que a presença de sulco em seus comprimidos deve-se às configurações das máquinas de fabricação e que apenas são realizados estudos de estabilidade com os comprimidos íntegros, não havendo como assegurar a viabilidade e a segurança do processo de partição (42). Mesmo que, em alguns casos, a presença de sulco minimize variações na uniformidade do conteúdo dos comprimidos partidos, isso não é observado para todos os medicamentos sulcados (43).

É provável que a contribuição mais inovadora da regulação estabelecida pela FDA seja a instituição do sulco funcional. A denominação “sulco funcional” é uma espécie de selo de qualidade que mostra que

o fabricante testou a capacidade de seu comprimido de originar subdivisões uniformes aceitáveis, seguindo critérios de qualidade previamente estabelecidos (34). Atualmente, nos Estados Unidos, apenas os laboratórios que atendam às recomendações dessa norma e aos ensaios farmacêuticos podem produzir comprimidos sulcados (34). Comprimidos que não atendam a esses critérios não poderão apresentar sulcos, como no caso de comprimidos com tecnologia de liberação modificada que dependem da integridade do comprimido para o seu correto funcionamento. De momento, essa exigência não é necessária para o registro de comprimidos sulcados em países da América do Sul.

IMPLICAÇÕES PARA A INTERCAMBIALIDADE DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

A regulação brasileira que especifica os requisitos técnicos que os medicamentos genéricos e similares devem cumprir para se tornarem bioequivalentes ao medicamento de referência desconsidera o aspecto da partição (44). Na prática, isso pode fazer com que um medicamento de referência tenha sulco enquanto seus genéricos sejam fabricados sem sulco, como ocorre com o captopril, a hidroclorotiazida e a losartana, fármacos de vasta utilização no tratamento da hipertensão arterial. A FDA reconhece a necessidade de reproduzir no medicamento genérico o sulco existente no medicamento de referência, com a mesma funcionalidade (34, 45).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há dúvida sobre a importância de se estabelecerem normas regulatórias como forma de tornar a partição de comprimidos uma prática controlada, fornecendo um mínimo de garantias para os usuários de medicamentos. Contudo, a legislação sanitária atual sobre o tema ainda se mostra rudimentar. Faltam subsídios científicos para nortear a prática de partição de comprimidos, o que explica o caráter incipiente das especificações sanitárias sobre o tema. Medidas como a concessão de incentivo às indústrias farmacêuticas para disponibilizarem medicamentos em faixas de dosagens mais amplas e em formas farmacêuticas alternativas poderiam reduzir consideravelmente a necessidade de fracionamento dos comprimidos.

A legislação norte-americana, mesmo que ainda superficial, especifica critérios mínimos de produção e controle para os comprimidos comercializados que podem ser partidos. O estabelecimento do sulco funcional representa também um avanço significativo para tornar mais segura a prática, ainda que não elimine completamente seus riscos.

O problema abordado neste trabalho possui grande alcance sanitário e é demasiadamente abrangente para continuar sendo ignorado pelas agências regulatórias da América do Sul. Torna-se imperativo estabelecer normas mínimas para regular a correta utilização e fabricação de comprimidos que serão submetidos à divisão.

A recomendação geral dos laboratórios farmacêuticos de deixar a decisão nas mãos dos prescritores parece temerária, haja vista a falta de informação técnica sobre a prática. Além disso, o desconhecimento acerca da composição do medicamento e dos processos de produção envolvidos torna a decisão sobre a partição por parte dos prescritores completamente aleatória, com risco para a saúde da população.

A massificação desse procedimento evidencia a necessidade de mais estudos científicos que embasem novas regras e especificações sobre o tema. Alguns trabalhos recentes têm sido conduzidos nesse sentido (10–27), porém as determinações técnicas ainda caminham em terreno instável. Enquanto não se aprimoram as normas sanitárias existentes, é preciso cautela por parte dos profissionais de saúde.

Agradecimentos. Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) (projeto 0193.001023) pelo apoio financeiro.

Conflitos de interesse. Nada declarado pelos autores.

Declaração de responsabilidade. A responsabilidade pelas opiniões expressas neste manuscrito é estritamente dos autores e não reflete necessariamente as opiniões ou políticas da RPS/P/PAJPH nem da OPAS.

ABSTRACT

Overview of regulatory aspects guiding tablet scoring

Tablet scoring is a controversial but common practice used to adjust doses, facilitate drug intake, or lower the cost of drug treatment, especially in children and the elderly. The risks of tablet scoring are mainly related to inaccuracies in the resulting dose and stability problems. The aim of this article is to provide an overview of worldwide guidelines regarding tablet scoring. We found that regulatory health agencies in Mercosur countries as well as other South American countries do not have published standards addressing tablet splitting. Among the surveyed health agencies, the Food and Drug Administration (FDA) in the United States is the only one to present standards, ranging from splitting instructions to regulation of the manufacturing process. The concept of functional scoring implemented by the FDA has introduced some level of guarantee as to the ability of tablets to be split. In conclusion, technical and scientific bases are still insufficient to guide health rules on this subject, making the decision on scoring, in certain situations, random and highly risky to public health. The need for more detailed regulation is vital to ensure the safety of tablet medications.

Keywords: Tablets; administration, oral; prescription drug misuse; health surveillance.

REFERÊNCIAS

- Banker G, Anderson N. The theory and practice of industrial pharmacy. 3ª ed. Filadélfia: Lea & Febiger; 1986.
- Conti MA, Aldelino CA, Leite LB, Vasconcelos SB. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. *Bol Farmacoterapeutica*. 2007;XII(04-05):1-6.
- Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(12):1065-73.
- Wright D. Medication administration in nursing homes. *Nurs Stand*. 1987; 16(42):33-8.
- Paradiso LM, Roughead EE, Gilbert AL, Cosh D, Nation RL, Barnes L, et al. Crushing or altering medications: what's happening in residential aged-care facilities? *Australas J Ageing*. 2002;21(3):123-7.
- Marquis J, Schneider M-P, Payot V, Cordonier A-C, Bugnon O, Hersberger KE, et al. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1130-6.
- Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2010; 11(3):1359-67.
- Royal Pharmaceutical Society. Pharmaceutical issues when crushing, opening or splitting oral dosage forms. June 2011. Disponível em: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/pharmaceuticalissuesdosageformsjune-2011.pdf> Acessado em abril de 2016.
- Van der Steen KC, Frijlink HW, Schipper CMA, Barends DM. Prediction of the ease of subdivision of scored tablets from their physical parameters. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2010;11(1):126-32.
- Helmy SA. Tablet splitting: is it worthwhile? analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 16 commonly used medications in the outpatient setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):76-86.
- Arruabarrena J, Coello J, Maspoch S. Raman spectroscopy as a complementary tool to assess the content uniformity of dosage units in break-scored warfarin tablets. *Int J Pharm*. 2014;465(1-2):299-305.
- Elliott I, Mayxay M, Yeuchiaxong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Health*. 2014;19(7):754-60.
- Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, Alanizi FK. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J*. 2014;22(5):454-9.
- Gómez DA, Coello J, Maspoch S. Raman spectroscopy for the analytical quality control of low-dose break-scored tablets. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;124:207-15.
- Pouplin T, Phuong PN, Van Toi P, Pouplin JN, Farrar J. Isoniazid, pyrazinamide and rifampicin content variation in split fixed-dose combination tablets. *PLoS One*. 2014;9(7):3-9.
- Van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, et al. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: Breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm*. 2014;466(1-2):44-51.
- Zaid AN, Al-Ramahi RJ, Ghoush AA, Qaddumi A, Zaaror YA. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. *Saudi Pharm J*. 2013;21(1):71-5.
- Allemann SS, Bornand D, Hug B, Hersberger KE, Arnet I. Issues around the prescription of half tablets in Northern Switzerland: the irrational case of quetiapine. *Biomed Res Int*. 2015;2015:602021.
- Tahaineh LM, Gharaibeh SF. Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *J Pharm Pract*. 2012; 25(4):471-6.
- Chou C-L, Hsu C-C, Chou C-Y, Chen T-J, Chou L-F, Chou Y-C. Tablet splitting of narrow therapeutic index drugs: a nationwide survey in Taiwan. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1235-41.
- Mascarenhas Starling F, Medeiros-Souza P, Francisco de Camargos E, Ferreira F, Rodrigues Silva A, Homem-de-Mello M. Tablet splitting of psychotropic drugs for patients with dementia: a pharmacoepidemiologic study in a Brazilian sample. *Clin Ther*. 2015; 37(10):2332-8.
- Eserian JK, Lombardo M. Tablet subdivision: far beyond the splitting technique. *Int J Pharm*. 2014; 476(1-2):77.
- Zaid AN, Malkieh N, Kharaof M, Abu Ghoush A, Al-Ramahi R. Formulation and stability evaluation of extemporaneously prepared atenolol capsules from crushed atenolol tablets. *Int J Pharm Compd*. 2012;16(4):342-6.
- Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet splitting: a review of the clinical and economic outcomes and patient acceptance. Second of a 2-part series. Part 1 was published in May 2012 (*Consult Pharm* 2012;27:239-53). *Consult Pharm*. 2012;27(6):421-30.
- Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet splitting: a review of weight and content uniformity. *Consult Pharm*. 2012;27(5):341-52.
- Zaid AN, Ghoush AA, Al-Ramahi R, Are'r M. Evaluation of the Discrepancy between the European Pharmacopoeia test and an Adopted United States Pharmacopoeia test regarding the weight uniformity of scored tablet halves: is harmonization required? *PDA J Pharm Sci Technol*. 2012; 66(1):20-7.
- Gill D, Spain M, Edlund BJ. Crushing or splitting medications: unrecognized hazards. *J Gerontol Nurs*. 2012; 38(1):8-12.
- Kristensen HG. WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. *Int J Pharm*. 2012; 435(2):134-5.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Londres: EMA/CHMP; 2006. (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf Acessado em abril de 2016.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Paediatric Committee. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Londres: EMA/CHMP;2013. (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf Acessado em abril de 2016.
- Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002; 53(2):139-45.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Partição de comprimido. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/918cda8048c24f5c8623be0a466faa84/FAQ+GRMED.pdf?MOD=AJPERES> Acessado em abril de 2016.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Perguntas e respostas. Registro de medicamentos genéricos, novos e similares: tecnologia farmacêutica. 1ª ed. Brasília: Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos/Gerência Geral de Medicamentos/Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos; 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/918cda8048c24f5c8623be0a466faa84/FAQ+GRMED.pdf?MOD=AJPERES> Acessado em abril de 2016.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry - tablet scoring: nomenclature, labeling, and

- data for evaluation. Silver Spring: FDA; 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269921.pdf> Acessado em abril de 2016.
35. Skeist R, Carlson G. Storing medications safely. *Geriatr Nurs*. 1981;2(6):429-32.
36. Borja-Oliveira CR de. Pill organizers and pill cutters: risks and limitations. *Rev Saude Publica*. 2013;47(1):123-7.
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Best practices for tablet splitting. Silver Spring: FDA; 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/ucm184666.htm> Acessado em abril de 2016.
38. United States Pharmacopoeia. <705> Quality attributes of tablets labeled as having a functional score. Briefing. Disponível em: http://www.gphaonline.org/media/cms/12-PF_39_4_IPR-GC_705_Quality_Attributes_Tablets_Functional_Score.pdf Acessado em abril de 2016.
39. Siepmann J, Siegel RA, Rathbone MJ. Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. Nova Iorque: Springer US; 2012.
40. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):253-61.
41. Rowley FA. Minimize bisect risk (Part 1). *Pharmaceutical Manufacturing*. 2006; (Part 1): 1-9. Disponível em: <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2006/188/> Acessado em abril de 2016.
42. Teixeira MT. Avaliação da influência de múltiplos fatores envolvidos na partição de comprimidos [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2015.
43. Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42(2):195.
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada 135/2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2003/135_03rdc.htm Acessado em abril de 2016.
45. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Scoring configuration of generic drug products. FDA; 1995.

Manuscrito recebido em 16 de março de 2015.
Aceito em versão revisada em 8 de janeiro de 2016.