

COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS HOSPITALAR E DOMICILIAR DE FRACIONAMENTO DE COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA 40mg

André Leandro Silva • Graduado em Farmácia, Universidade Potiguar – Natal/RN. E-mail: andre.leo17@gmail.com | **Tamyres Suelen Fernandes** • Graduado em Farmácia, Universidade Potiguar – Natal/RN. E-mail: tamyresuelen@hotmail.com | **Karolyne Dos Santos Silva** • Graduado em Farmácia, Universidade Potiguar – Natal/RN. E-mail: karolynecn@hotmail.com | **Leonardo Doro Pires** • Mestre. Professor de Controle de Qualidade, Universidade Potiguar – Natal/RN. E-mail: ldppf@hotmail.com

RESUMO: A forma farmacêutica comprimidos foi um grande avanço no campo dos medicamentos devido às vantagens as quais apresenta. Prática comum em nível domiciliar e hospitalar, o fracionamento de comprimidos, deve –se a muitos fatores como a necessidade de reajuste de doses, melhoria na aderência ao tratamento além de farmacoconomia. O presente trabalho apresenta as influências do fracionamento de comprimidos sulcados e não sulcados, pelas metodologias hospitalar e domiciliar, no controle de qualidade do produto final, administrado ao paciente, sendo avaliados peso médio, doseamento por espectroscopia no UV e perda em massa. Para tanto, foram utilizados comprimidos não sulcados de Furosemida (40mg), sendo fracionados com lâmina de bisturi (metodologia hospitalar) e aparelho específico para partição de comprimidos (metodologia domiciliar). Observou-se que seja qual for a metodologia empregada, há grande perda em massa, chegando a um máximo de 15,6% e, desigualdade entre as bandas obtidas, máximo de 77,3% nas bandas maiores e mínimo de 17,7% nas menores, avaliando-se o teor, houve banda que apresentasse 91,3% em relação ao comprimido íntegro. Analisando-se a influência do sulco na qualidade das bandas, foi observado que os comprimidos sulcados não geram bandas uniformes tampouco assegura a dosagem requerida, no entanto, as variações de qualidade são menos acentuadas que nos não sulcados. Com os estudos realizados, pode-se confirmar que ao partir os comprimidos, independente de sulcos e metodologias, compromete-se o tratamento, principalmente quando se trata de fármacos de estreita margem terapêutica. Alternativa viável e segura à flexibilidade de doses é a manipulação magistral dos medicamentos.

Palavras-chave: Fragmentação. Dose. Comprimido.

COMPARISON BETWEEN THE HOSPITAL AND THE DOMICILIARY SUBDIVISION METHODS OF FUROSEMIDE 40mg TABLETS

ABSTRACT: The appearance of the dosage form tablets was a major breakthrough in the field of drugs because of the many advantages which presents. Common practice in home and hospital level, the subdivision of tablets is due to many factors such as the need for dose adjustments, improvement in treatment adherence as well as pharmacoconomics. The aim of the study is to show the influences of subdivision of tablets scored and unscored by the hospital and home methodologies, in the quality control of final product, administered to the patient being evaluated average weight, assay by UV spectroscopy and loss of mass. To this end, we used the scored unscored tablets of furosemide (40mg). They were subdivided with a scalpel blade (methodology hospital) and device - specific partition tablets (home methodology). It was observed that whatever the methodology, there is a great loss of mass, reaching a maximum of 15.6%, and inequality between the bands obtained, a maximum of 77.3% in the biggest bands and minimum of 17.7% in the smallest bands, evaluating the content, there was a band to produce 91.3% compared to the intact tablet. Analyzing the influence of the score line in the quality of bands has been observed that the scored tablets do not generate uniform bands nor ensures the required dosage, however, quality changes are less marked than in unscored tablets. To studies, can be confirm that from the tablets, regardless of score line and methodologies, it undertakes the treatment, especially when it comes to drugs of narrow therapeutic margin. Safe and viable alternative to flexible doses is masterful handling of medicines.

Keywords: Subdivision. Dose. Tablets.



1. INTRODUÇÃO

Quando se faz um retrospecto sobre a história e o aparecimento dos primeiros medicamentos, observa-se que o homem primitivo era tanto o produtor quanto o consumidor do medicamento. Mais tarde, com o posterior desenvolvimento, o homem que produzia passou a vender seus produtos a outros, separando assim, o produtor do consumidor. Com a revolução industrial, surgiram as primeiras indústrias produtoras de medicamentos que, logo em seguida, seriam chamadas de indústrias farmacêuticas.

O objetivo da administração de substâncias dotadas de atividade terapêutica (princípios ativos, fármacos) é promover a sua liberação em quantidade adequada no organismo para conseguir rapidamente o efeito terapêutico e que estas permaneçam durante o tempo desejado. Em que, a magnitude e a duração da resposta terapêutica dependem da concentração que o princípio ativo atinge em seu local de ação¹.

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas contendo princípios ativos, normalmente preparados com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos adequados (excipientes). Os comprimidos podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, características de desintegração e em outros aspectos, dependendo do uso a que se destinam e do método de fabricação².

A via oral tem sido usada em mais de 80% dos tratamentos fora do ambiente hospitalar e também é a via mais utilizada para a automedicação¹. Dentre outras vantagens está a fácil aceitação pelo paciente, a não necessidade de uma pessoa especializada para sua administração, constitui uma via inócua, administração confortável, fácil conservação, além de constituírem formas farmacêuticas unitárias o que permite a administração de uma dose exata do fármaco e flexibilidade na dosagem, como por exemplo os comprimidos bisectados.

O consenso entre alguns profissionais é que a estabilidade e a qualidade dos comprimidos fracionados pode não ser a mesma de comprimidos intactos³.

A partir do momento em que a quebra expõe o núcleo do comprimido, este pode não ter mais o mesmo perfil de estabilidade determinado pelo fabricante do comprimido intacto. Comprimidos partidos armazenados em frascos estão sujeitos ao aumento da friabilidade e fragmentação, modificação de dissolução (pela mudança na área de superfície) e aumento da degradação (pela exposição ao ar, umidade ou luz)³.

A maioria dos pesquisadores cita a variação de peso como sendo o problema mais comum na partição de comprimidos³. A forma do comprimido também pode influenciar na formação de suas partes e as perdas de massa são maiores em comprimidos muito duros ou muito macios⁴.

Segundo os farmacêuticos, o grau de irregularidade após a quebra de um comprimido pode estar relacionado a diferentes fatores, dentre eles, o tamanho, a forma e a presença

ou a ausência de sulcos. Alguns, mesmo com a presença destes vincos, podem não se quebrar facilmente em duas partes de igual tamanho. Comprimidos que apresentam sulcos são usualmente considerados pelos fabricantes como destinados à divisão e muitos deles contêm vincos⁵. Uma pesquisa na Alemanha relatou que 70% dos pacientes que partiam medicamentos consideravam esta uma tarefa difícil e que os vincos ou sulcos não garantiam a divisão em partes iguais. Contudo, nem todos aqueles que apresentam sulcos podem ser partidos, apesar de muitas pessoas acreditarem que esta seja a função do sulco⁵ e por isso erroneamente, mais de um terço dos pacientes estudados acreditam que todos os comprimidos podem ser partidos e 80% destes pacientes esperavam ver informações sobre isso na embalagem do produto⁶.

■ 2. MÉTODOS

2.1. AMOSTRAS

Os comprimidos de Furosemida 40mg, de um mesmo lote (182808), foram adquiridos em farmácia comunitária do município do Natal (RN), suficientes para a operação de todos os testes realizados.

2.2. MATERIAIS

- Solução de hidróxido de sódio 0,1M
- NaOH
- Lâmina de bisturi n°24;
- Cortador de comprimidos;
- Balão volumétrico de 100,0mL;
- Balão volumétrico de 50,0
- Pipeta automática;
- Béqueres;
- Balança Analítica GEHAKA
- Espectrofotômetro (Libra S32, UK)

2.3. PROCEDIMENTOS

A partição do comprimido de Furosemida 40mg foi realizada segundo procedimentos adotados em Unidades Hospitalares e em Domicílio, para posterior submissão aos testes de peso médio e teor do princípio ativo, contido nas partes resultantes do procedimento.

No âmbito hospitalar, o procedimento empregado na fragmentação dos comprimidos geralmente é feito com lâmina de bisturi, pela equipe de enfermagem. Na tentativa de reproduzir a metodologia hospitalar, utilizamos lâmina de bisturi n° 24 colocando-a sobre o que se supõe ser o centro do comprimido não sulcado de Furosemida 40mg (Figura 1). Após o exercício da força necessária para que o mesmo se parta, foram obtidas duas partes/bandas do comprimido.

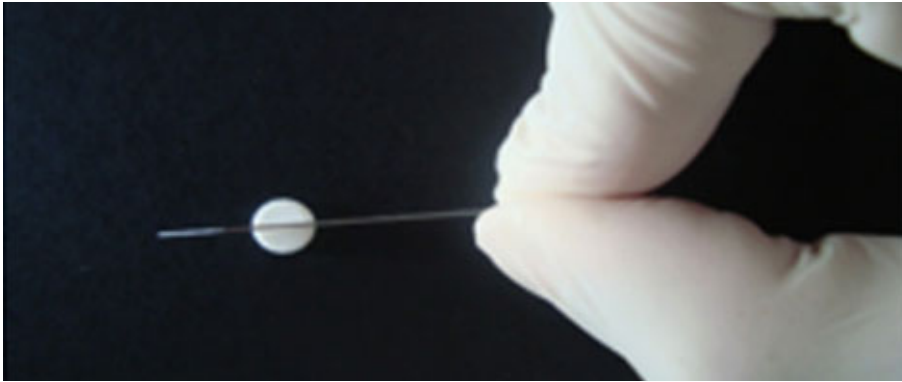


Figura 1: Procedimento adotado na fragmentação de comprimidos em nível hospitalar.

Uma metodologia comumente utilizada em âmbito domiciliar é a que emprega cortadores de comprimidos. Os cortadores têm um recipiente que propicia o enquadramento do comprimido independente do seu tamanho e, teoricamente ao centro, passa uma lâmina, que partiria o comprimido em duas metades de igual tamanho (Figura 2). A lâmina fica presa à parte superior do cortador, que deve ser fechada para que haja o corte.



Figura 2: Cortador de comprimidos empregado em âmbito domiciliar.

Adquirimos o cortador de comprimidos em uma loja de um centro comercial, posicionamos o comprimido no recipiente e fechamos a tampa com a lâmina cortante, as metades originadas foram analisadas.

2.3.1. Peso médio

Os comprimidos intactos foram submetidos a teste de peso médio, conforme a IV Farmacopéia Brasileira (1988)⁷ que recomenda pesar 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados: para comprimidos de até 80mg, variação de $\pm 10\%$, comprimidos entre 80 e 250mg, variação de $\pm 7,5\%$ e comprimidos acima de 250mg, variação limite de 5% em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Os comprimidos testados foram pesados inteiros, e após fracionados, foram pesadas suas metades para análise de uniformidade em peso, sendo esperado peso de 50% em relação ao comprimido intacto.

2.3.2. Doseamento de Furosemida

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2g de furosemida para balão volumétrico de 500mL com auxílio de 300mL de hidróxido de sódio 0,1M. Agitar por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir 5mL do filtrado para 250mL com NaOH 0,1M e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1M para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de furosemida nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{cm}) = 580^8$.

Adotou-se a mesma metodologia às bandas obtidas dos comprimidos fracionados, adicionando a fração obtida ao invés de 0,2g de furosemida.

3. RESULTADOS

3.1. PESO MÉDIO (PM)

O lote 182808, de Furosemida 40mg apresentou PM = 165,6mg \pm 4,5 (RSD 2,7%) (Tabela 1).

Análise de Peso Médio de Comprimidos de Furosemida 40mg			
Amostra	Peso (mg)	Amostra	Peso (mg)
1	167,8	13	160,1
2	162,4	14	170,7
3	177,1	15	164,6
4	166,4	16	159,6
5	161,6	17	165,8
6	166,2	18	166,5
7	169,2	19	166,8
8	159,5	20	163,2
9	160,1	Peso Médio	165,6
10	167,3	Desvio Padrão	4,5
11	172,8	RSD	2,7%
12	163,4		

Tabela 1: Análise de Peso Médio do lote de comprimidos de Furosemida 40mg

Após o fracionamento pela metodologia adotada em hospitais, as bandas obtidas de maior tamanho pesaram em média 100mg \pm 8,7 (RSD 8,7%), ao passo que as bandas menores pesaram 54mg \pm 13,3 (RSD 24,4%), em média (Tabela 2.)

Comprimido Inteiro	Bandas Fracionadas				Perda em massa %
	Maior (mg)		Menor (mg)		
PESO (mg)	Peso (mg)	%	Peso (mg)	%	
163,1	98,6	60,5	50,2	30,8	8,8
167,6	98	58,5	63,3	37,8	3,8
176,6	108,5	61,4	50,9	28,8	9,7
161,3	96,5	59,8	61,8	38,3	1,9
162,5	99,7	61,4	37,4	23,0	15,6
158,3	101,2	63,9	56,4	35,6	0,4
165,1	109,3	66,2	37,1	22,5	11,3
162,9	113,3	69,6	41,9	25,7	4,7
163	90,4	55,5	69,9	42,9	1,7
163,3	84,7	51,9	75,2	46,1	2,1
Média	100		54,4		6,0
Desvio Padrão	8,7		13,3		5,1
RSD	8,70%		24,4%		84,60%

Tabela 2: Análise do peso médio de comprimidos de Furosemida 40mg, fracionados com lâmina de bisturi

Quando o fracionamento foi feito com o cortador de comprimidos, as bandas de maior tamanho pesaram em média 114,3mg \pm 11,6 (RSD 10,1%) e as bandas menores pesaram 42,7mg \pm 11,7 (RSD 27,3%), em média.

Comprimido Inteiro	Bandas Fracionadas				Perda em massa %
	Maior (mg)		Menor (mg)		
PESO (mg)	Peso (mg)	%	Peso (mg)	%	
159,5	103	64,6	53	33,2	2,2
161,7	96	59,4	44,2	27,3	13,3
172,5	103,9	60,2	63,9	37,0	2,7
162,5	105,4	64,9	56	34,5	0,7
163	125,4	76,9	28,8	17,7	5,4
169	127,2	75,3	32,8	19,4	5,3
164,7	127,3	77,3	32,8	19,9	2,8
164,6	117,4	71,3	42,6	25,9	2,8
164,6	123,8	75,2	32,9	20,0	4,8
168,4	113,8	67,6	40,3	23,9	8,5
Média	114,3		42,7		4,8
Desvio Padrão	11,6		11,7		3,7
RSD	10,1%		27,3%		76,1%

Tabela 3: Análise do peso médio de comprimidos de Furosemida 40mg, fracionados com cortador de comprimidos.

3.2. TEOR

O lote analisado apresentou absorvância de 0,554 no pico de absorvância (271nm) para a substância o que corresponde a teor de 110% de furosemida.

Quando os comprimidos foram fracionados pelo método hospitalar, as bandas maiores apresentaram em média 69% \pm 6,3 (RSD 9,1%) e as menores 37,3% \pm 9,2 (RSD 24,6%) do teor do comprimido intacto.

Amostra	Teor da banda maior (%)	Teor da banda menor (%)
1	69,2	36,5
2	61,9	46,0
3	76,1	33,2
4	69,0	40,3
5	71,6	23,9
6	67,6	38,4
7	74,0	26,6
8	78,5	29,2
9	62,1	48,6
10	59,7	50,3
Média	69,0	37,3
Desvio Padrão	6,3	9,2
RSD	9,1	24,6

Tabela 4: Teor de princípio ativo nas metades obtidas após o fracionamento pelo método hospitalar.

Após o fracionamento com o aparelho, as bandas maiores apresentaram em média 77,6% \pm 9,9 (RSD 12,7%) e as menores 29,8% \pm 8,9 (RSD 30,0%) do teor do comprimido intacto.

Amostra	Teor da banda maior (%)	Teor da banda menor (%)
1	72,1	38,4
2	68,5	31,8
3	72,8	45,3
4	74,9	40,3
5	91,3	20,9
6	88,4	23,2
7	88,9	21,6
8	61,6	28,7
9	83,4	20,2
10	74,4	27,3
Média	77,6	29,8
Desvio Padrão	9,9	8,9
RSD	12,7	30,0

Tabela 5: Teor de princípio ativo nas metades obtidas após o fracionamento pelo método domiciliar.

4. DISCUSSÃO

Deste muito tempo, tem-se praticado a quebra de comprimidos, sejam eles sulcados ou não, com diversas finalidades, dentre elas o reajuste de doses (mais freqüente), melhoria de adesão ao tratamento pelo paciente e diminuição de custos. Quando se fraciona um comprimido, espera-se obter bandas equivalentes em peso e teor, que possibilitem desta forma, a correta administração de determinado fármaco ao paciente.

A furosemida, classificada como diurético de alça, é um medicamento utilizado como coadjuvante no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tanto no âmbito hospitalar como domiciliar.

Os comprimidos de Furosemida 40mg, utilizados na presente análise trata-se de comprimidos relativamente pequenos e não sulcados mas, que têm indicada a fragmentação quando necessário doses inferiores a 40mg em virtude da não existência de apresentações em menor dosagem.

O lote de comprimidos apresentou 110% em teor de furosemida e peso médio de 165,6mg sendo que nenhum dos comprimidos apresentou mais que 178,02mg ou menos que 153,18mg, situação dentro dos limites preconizados pela IV Farmacopéia Brasileira (1988) o que nos permitiu seguir os estudos com os comprimidos.

Durante a fragmentação, em ambos os processos, houve considerável perda em massa chegando a valores de até 15,6% no método hospitalar e 13,3% no método domiciliar. Em alguns casos, o comprimido chegou a se partir em mais de duas partes. As bandas obtidas pelo processo hospitalar chegaram a apresentar um máximo de 69,6% em peso e um mínimo de 22,7% em relação ao comprimido íntegro. Empregando o cortador de comprimidos, observamos a formação de bandas com peso de 17,7% até 77,3%.

As médias em peso das bandas resultantes do processo configuram uma maior variação, entre as maiores e menores bandas, quando feito uso do cortador de comprimidos. Entretanto a perda em massa, segundo as análises, foi inferior a perda ocasionada pelo uso da lâmina de bisturi.

No teste de teor, os comprimidos partidos apresentaram grande variação em termo de quantidade de princípio ativo: o que se pode constatar pela presença de um máximo de 78,5% em uma só banda e um mínimo de 23,9% em outra, quando fracionada com lâmina de bisturi. O que não foi diferente no segundo método empregado, que apresentou um máximo de 91,3% e mínimo de 20,2% de teor.

Observou-se que independente da metodologia aplicada no processo de fragmentação dos comprimidos de furosemida, estas não foram capazes de produzir bandas com metade do peso do comprimido íntegro, tampouco reproduzir os pesos das bandas anteriormente obtidas.

5. CONCLUSÃO

O comprimido de furosemida analisado, é um comprimido não sulcado, onde o centro deste se torna algo muito subjetivo, no âmbito hospitalar em que se emprega uma lâmina

de bisturi sobre o suposto meio do comprimido a fim de parti-lo. Empregando-se o aparelho próprio para comprimidos, teoricamente a lâmina passa ao centro do comprimido.

Os resultados encontrados confirmam que o fracionamento de furosemida produz bandas não uniformes nos quesitos analisados – peso médio e teor. Além disso, parte considerável do comprimido é perdida no ato da fragmentação. Tais fatos implicam no comprometimento das dosagens esperadas, o ajuste de dose, podendo levar a uma superdosagem ou subdosagem e, conseqüentemente, comprometer a terapêutica medicamentosa empregada, principalmente quando se trata de substâncias com baixo índice terapêutico.

Alternativas para minimizar as conseqüências trazidas seria a sulcagem dos comprimidos de Furosemida, ou a manipulação magistral deste fármaco nas dosagens desejadas.

■ REFERÊNCIAS

¹Gomes MJV, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001. 559p.

²Ansel HC, Popoich NG, Allen Junior LV. Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier; 2000. 568 p.

³Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, Faustino PJ, Sayeed VA, Khan MA. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. Int J Pharm. 2008 Aug.; 350 (1-2): 65-9.

⁴Qi Hua Y, Liu X, Cheng SJ. Advantage and disadvantage of split tablets given to patients. J Chin Clin Med. 2007 July; 2(7): 393-8.

⁵Costa DS, Oliveira GB, Noqueira RJL, Pinheiro VA. Cápsulas Magistrais: uma alternativa viável para a partição de comprimidos de liberação imediata de 40 mg de furosemida e de 25 mg de espironolactona comercialmente disponíveis no mercado nacional. In: Congresso Internacional de Farmacêuticos Magistrais, 3; 2006; São Paulo. [Disponível Online] [Capturado em 06 set. 2009] Disponível em: <http://mar.uninet.edu/zope/arch/af/Files/particao-de-comprimidos-FARMAG.doc>

⁶Quinzler R, Szecsenyi J, Haefeli WE. Tablet splitting: Patients and physicians need better support. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Sept.; 63:1203-4.

⁷Farmacopéia Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1988. (parte 1) 526p.

⁸Brasil. Diário Oficial da União. Suplemento ao nº209. Brasília: Imprensa Nacional; 2005. p.44.