

UNIFORMIDADE DE MASSA NO FRACCIONAMENTO DE COMPRIMIDOS DE VARFARINA



SÃO JOÃO
HOSPITAL

ESTSP
POLITÉCNICO
DO PORTO

Sónia Ferreira¹; Angelo Jesus^{2,3}; António Carvalho^{1,2}

¹ UNIDADE DE MANIPULAÇÃO CLÍNICA DE MEDICAMENTOS – UNIDADE DE REEMBALAGEM, SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO, EPE; PORTO, PORTUGAL.

² NÚCLEO DE INVESTIGAÇÃO EM FARMÁCIA, CENTRO DE INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE (CISA); ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE (ESTSP),

INSTITUTO POLITÉCNICO DO PORTO (IPP); VILA NOVA DE GAIA, PORTUGAL.

³ CENTRO DE INVESTIGAÇÃO EM EDUCAÇÃO (CIED), INSTITUTO DE EDUCAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO MINHO; BRAGA, PORTUGAL.

Introdução

Apesar da importância reconhecida da dispensa de medicamentos em unidade a nível hospitalar, em determinadas situações as apresentações comerciais disponíveis não oferecem alternativa à terapêutica desejada. Deste modo, surge por parte dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares a necessidade de proceder à manipulação de alguns medicamentos. Uma dessas situações prende-se com a necessidade de fraccionamento de algumas formas orais sólidas. Todavia, embora o fraccionamento de comprimidos seja uma prática frequente, não só para obter doses não comercializadas como também para permitir titular o regime posológico ou facilitar a deglutição, este nem sempre é recomendável.

Um dos problemas associados ao fraccionamento de comprimidos prende-se com as perdas que possam ocorrer durante o processo, levando a que a dosagem efectivamente dispensada não seja coincidente com a efectivamente esperada. Segundo a Farmacopeia Portuguesa (FP VIII), em comprimidos com massa até 80 mg, após pesagem de 20 unidades e determinação do seu peso médio, não mais de 2 unidades podem afastar-se 10% do peso médio, e nenhuma unidade se pode afastar mais de 20%. Assim sendo, tal condição assume particular importância quando se procede ao fraccionamento de medicamentos contendo fármacos com margem terapêutica estreita. Um desses casos associa-se à varfarina. Usada como anticoagulante oral, a varfarina é comercializada em comprimidos com uma dosagem de 5 mg. A sua dose inicial em adultos é habitualmente de 10 mg diários durante dois dias, sendo a dose de manutenção dependente do tempo de protrombina. Deste modo, a dose de manutenção pode alcançar dosagens não comercializadas, tais como 1,25 mg e 2,5 mg.

No Centro Hospitalar de São João, EPE, o fraccionamento de comprimidos de varfarina 5 mg tem constituído uma prática frequente, com cerca de 132 unidades fraccionadas a 2,5 mg e 20 unidades fraccionadas a 1,25 mg, durante o ano de 2010. Todavia, a falta de estudos publicados que comprovem a segurança da uniformidade de massa após o fraccionamento deste medicamento colocam ainda algumas questões. Este trabalho pretende assim avaliar a uniformidade das fracções obtidas após fraccionamento dos comprimidos de varfarina, com o intuito de conhecer se estes se encontram dentro dos parâmetros estabelecidos pela FP VIII.

Material e Métodos

Efectuou-se um estudo descritivo, incidindo na análise da Uniformidade de Massa das diferentes dosagens de comprimidos de varfarina dispensadas no Centro Hospitalar de São João, EPE.

Três dosagens foram consideradas: comprimidos de 5 mg (inteiros); comprimidos de 2,5 mg (metades) e comprimidos de 1,25 mg (quartos). Os fraccionamentos foram efectuados por um operador treinado, adoptando duas técnicas de fraccionamento: com bisturi modelo *Romed Holland* nº 24 e fraccionamento manual, as quais deram origem a dois grupos de análise para cada dosagem fraccionada. A selecção das amostras foi efectuada de forma aleatória, num total de 60 unidades para cada uma das 5 amostras, todas elas obtidas a partir de um mesmo lote de fabrico.

A determinação da Uniformidade de Massa foi alcançada através da pesagem das amostras em Balança Analítica modelo *Mettler Toledo* AG204, com precisão de 0.1 mg, suportada em mesa antivibratória.

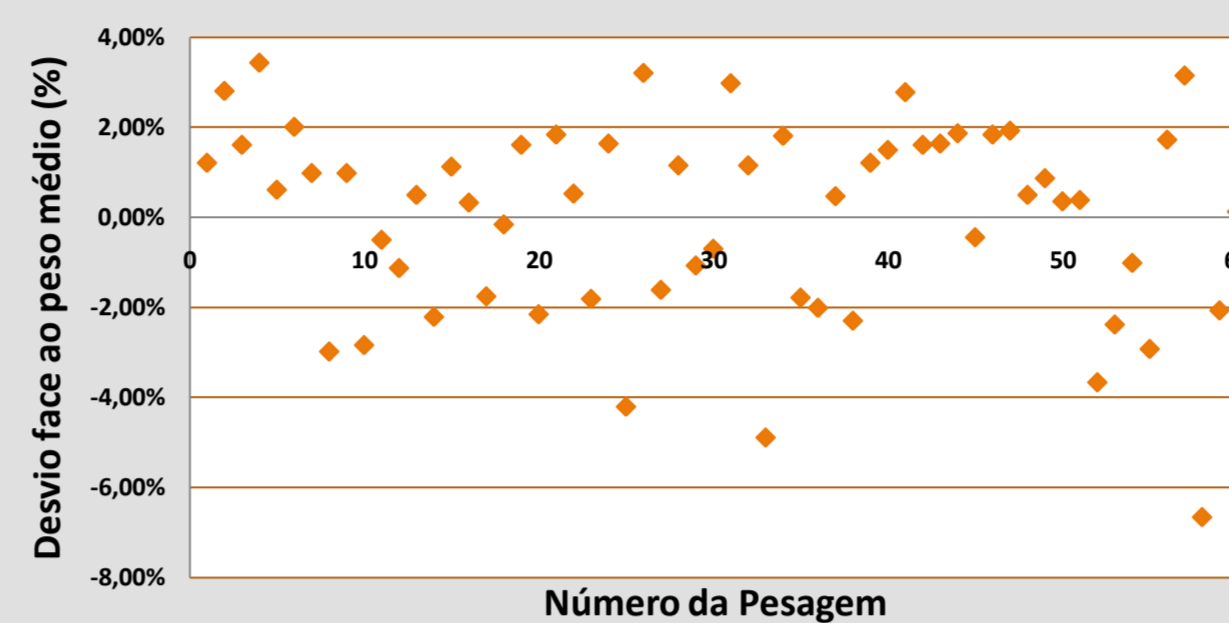
Considerando as indicações da FP VIII e após determinação da massa de cada unidade avaliada, estabeleceu-se uma comparação entre o peso unitário e o valor médio das unidades do seu grupo de análise: [1] comprimidos de 5 mg; [2] meios comprimidos a 2,5 mg fraccionados com bisturi; [3] meios comprimidos a 2,5 mg fraccionados manualmente; [4] quartos de comprimidos a 1,25 mg fraccionados com bisturi; [5] quartos de comprimidos de 1,25 mg fraccionados manualmente, de modo a conhecer o seu desvio face ao valor médio obtido.

A análise da perda de peso durante o processo de fraccionamento foi efectuada por comparação dos valores médios obtidos para os dois métodos, assim como comparação dos valores médios alcançados com metade ou a quarta parte do valor médio obtido para os comprimidos inteiros. Os dados recolhidos foram apresentados sob a forma de gráfico de dispersão, elaborados através do *Microsoft Office Excel 2007*[®].

Resultados

Determinação do Peso Médio

Gráfico 1: Desvio face ao peso médio dos comprimidos inteiros



| Total comprimidos Varfarina 5 mg | Peso total inteiros | Peso médio inteiros | Peso médio estimado metades | Peso médio estimado quartos |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 60 | 21,0339 mg | 0,3506mg | 0,1753 mg | 0,08765 mg |

Tabela 1: Peso médio estimado das metades e quartos de comprimidos de varfarina 5 mg analisados.

| Total comprimidos analisados | Fraccionamento com bisturi | | Fraccionamento manual | |
|------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | Peso médio metades | Peso médio quartos | Peso médio metades | Peso médio quartos |
| 60 | 0,1750 mg | 0,0870 mg | 0,1753 mg | 0,0881 mg |

Tabela 2: Peso médio das metades e quartos de comprimidos de varfarina 5 mg obtidas por fraccionamento.

Fraccionamento com bisturi

Gráfico 2: Desvio face ao peso médio de ½ de comprimido de Varfarina

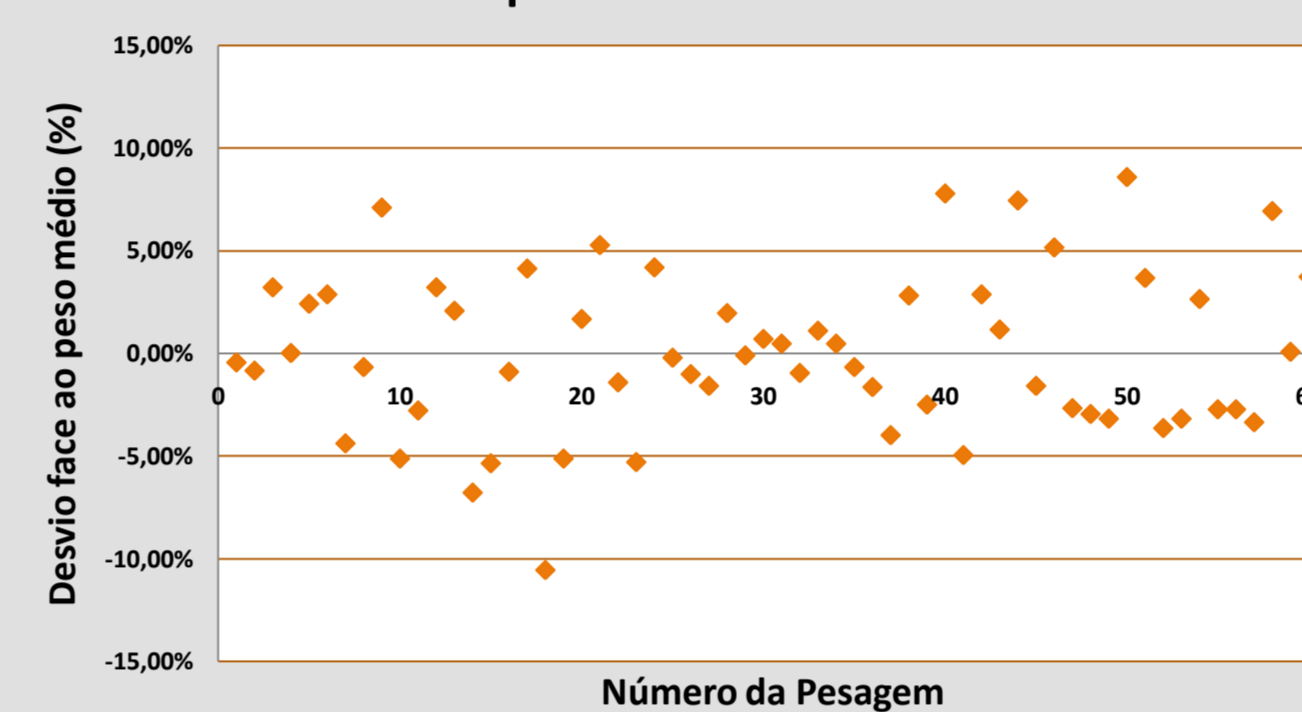
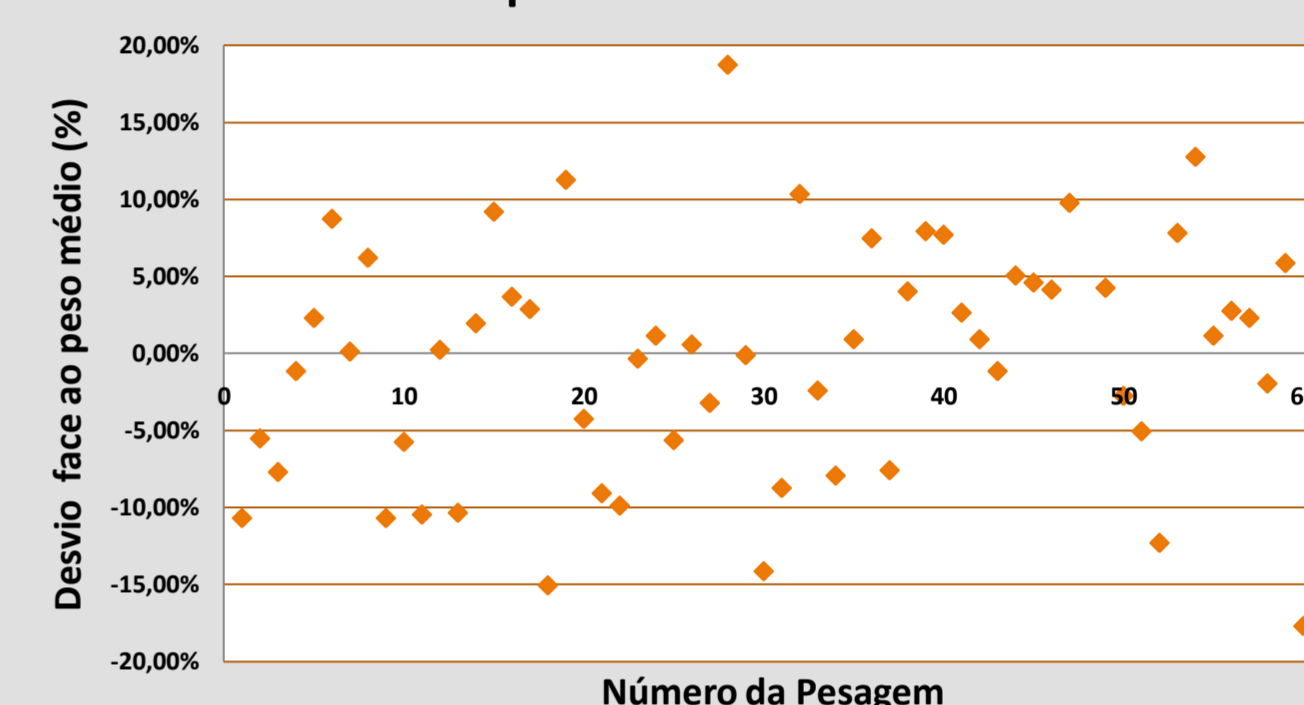


Gráfico 3: Desvio face ao peso médio de ¼ de comprimido de Varfarina



Fraccionamento manual

Gráfico 4: Desvio face ao peso médio de ½ de comprimido de Varfarina.

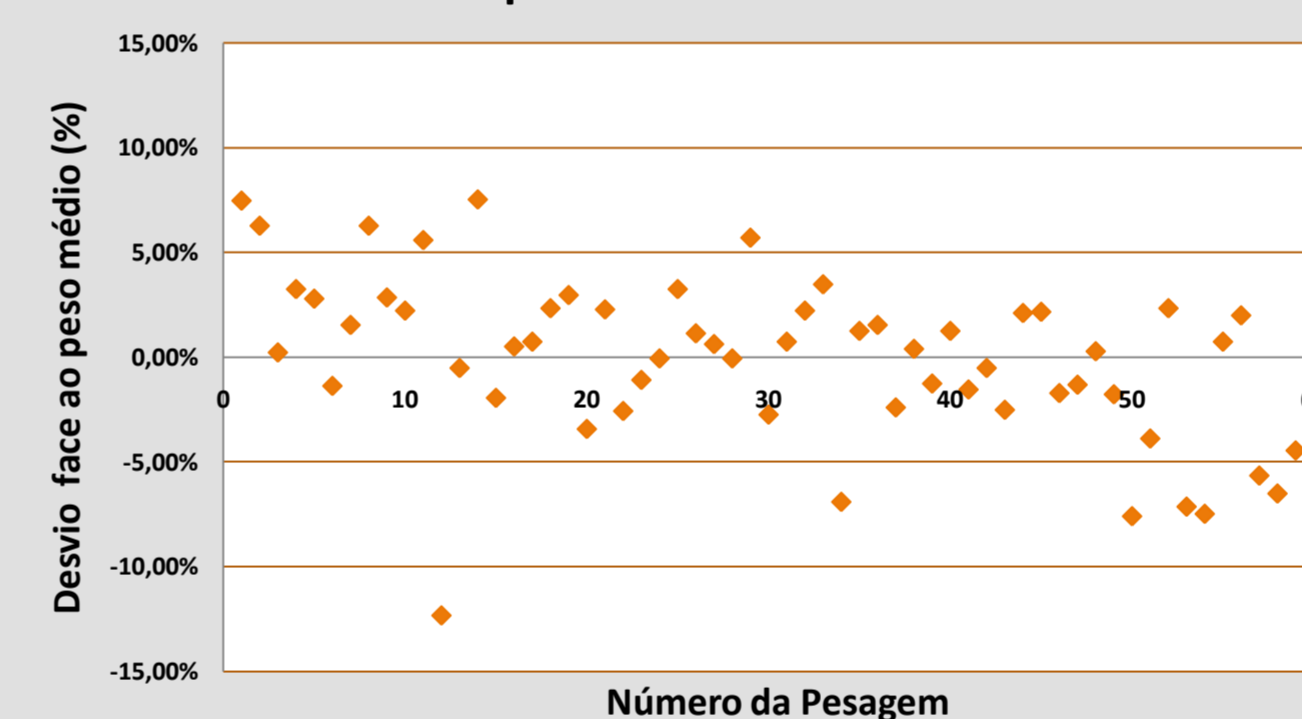
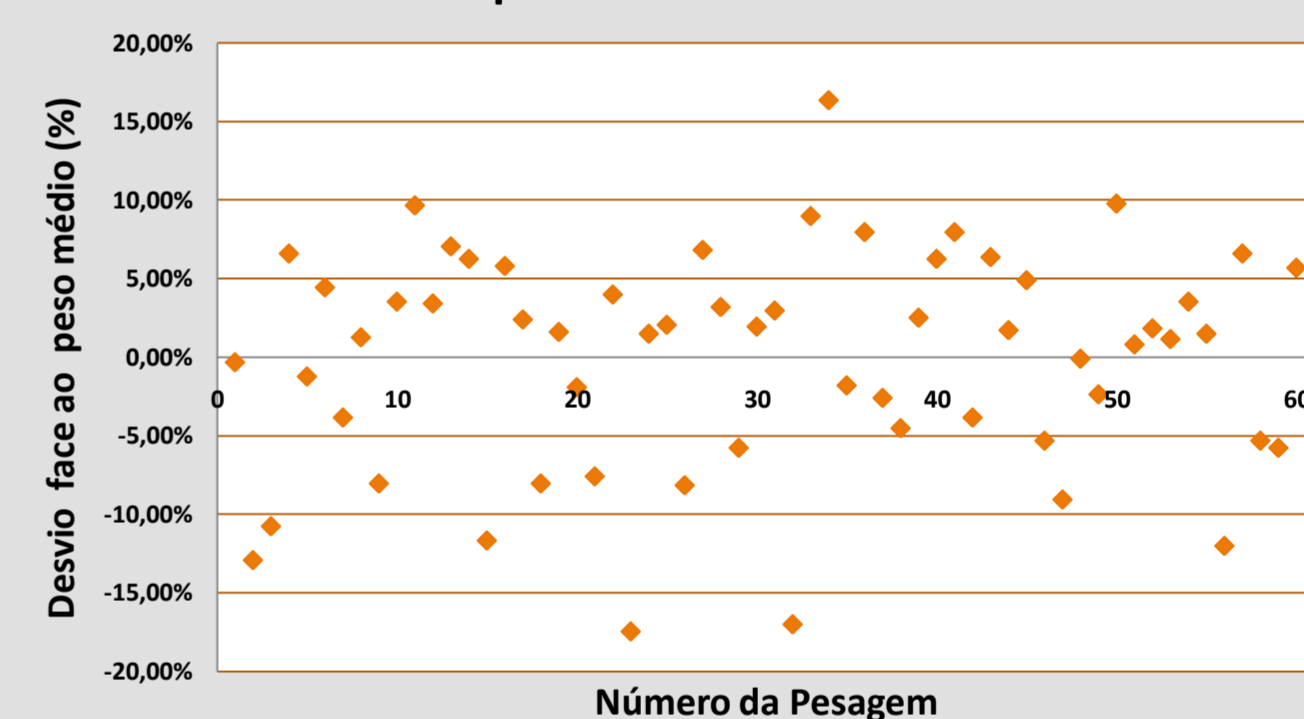


Gráfico 5: Desvio face ao peso médio de ¼ de comprimido de Varfarina.



Discussão / Conclusões

Conforme esperado, as 60 unidades de varfarina 5 mg analisadas apresentavam massas uniformes, todas elas dentro dos intervalos estabelecidos pela FP VIII (Gráfico 1).

Quanto aos fraccionamentos em metades, os gráficos mostram a existência em ambas as situações, de uma unidade afastada mais de 10% do peso médio das unidades fraccionadas do seu grupo, fraccionamento com bisturi (Gráfico 2) e manual (Gráfico 4), respectivamente com **-10,56%** e **12,33%**.

Por seu lado, nos fraccionamentos em quartos, observou-se em ambos os casos a existência de várias unidades afastadas mais de 10% do peso médio das unidades fraccionadas do seu grupo. Através do fraccionamento manual (Gráfico 5) foram obtidas 7 unidades com desvios de: **-17,48%**, **-17,03%**, **-12,94%**, **-12,3%**, **-10,78%**, **-11,69%** e **16,35%**, o que revela um não cumprimento dos parâmetros estabelecidos pela FP, que estabelece um máximo de 2 unidades em cada 20 unidades avaliadas fora do intervalo. No que respeita ao fraccionamento por bisturi, igualmente em quartos (Gráfico 3), detectamos por seu lado, 13 unidades com desvios fora do intervalo estabelecido, estando uma das medições com desvio superior a 20% (**22,97%**), valor considerado inaceitável.

Analisando agora a relação do peso estimado e do peso médio dos fraccionados, face ao original inteiro (Tabelas 1 e 2), verifica-se que no caso dos fraccionamentos em meios, apenas um unidade se apresenta afastada mais de 10% em cada grupo de análise (manual e bisturi). Todavia, no caso dos fraccionados em quartos a situação é consideravelmente distinta. No grupo de análise manual destacamos 9 desvios superiores a 10% do peso ideal e no grupo de análise bisturi, as incidências aumentam para 12, sendo ainda de destacar um desvio superior a 20% (resultados não apresentados).

Deste modo, independentemente do método de fraccionamento adoptado, após o fraccionamento de varfarina em quartos não é possível assegurar a uniformidade de massa das unidades obtidas, representando o fraccionamento por bisturi o método associado a um maior desvio de massa. Tal facto pode dever-se não só às perdas que possam ocorrer ao longo do procedimento, dado este passar primariamente por um fraccionamento em metades, como também a estarmos a preparar unidades com uma massa bastante pequena, partindo de comprimidos que numa fase inicial apresentavam entre si um desvio padrão de 0,0075.

Referências Bibliográficas

- American Society of Hospital Pharmacists. *ASHP statement on unit dose drug distribution*. Am J Hosp Pharm. 1989; 46:2346.
- American Society of Hospital Pharmacists. *ASHP technical assistance bulletin on single unit and unit dose packages of drugs*. Am J Hosp Pharm. 1985; 42:378-9.
- American Society of Hospital Pharmacists. *ASHP technical assistance bulletin on repackaging oral solids and liquids in single unit and unit dose packages*. Am J Hosp Pharm. 1983; 40:451-2.
- Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual de Farmácia Hospitalar*. Ministério da Saúde. Março 2005. ISBN: 972-8425-63-5.
- Farmacopeia Portuguesa 8 Ed. Imprensa Nacional Casa da Moeda. Lisboa, 2005.
- Hill SW, Varker AS, Karlage K et al. *Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half-Tablets of 6 Commonly Split Medications*. J Manag Care Pharm 2009; 15(3):253-61.
- Martinho JF, Guerreiro MP, Simón A. *O Fraccionamento de Comprimidos no Ambulatório: implicações para a prática clínica*. Rev Port Farmacoter 2010; 2:119-25.
- Quinzler R, Gasse C, Schneider A et al. *The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care*. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62:1065-73.
- Teofarma. *Varfine, 5 mg Comprimido* [Resumo das Características do Medicamento]. Pavia, Itália; 2006 Jan 31 [citado em 2011 Jun 29]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm
- Vilela ML, Antunes JL, Pecorelli C. *O fraccionamento de comprimidos no ajuste posológico de fármacos: exemplo do diazepam*. Rev Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde 2009; (6)2: 2266-280.

