

FLÁVIO MASCARENHAS STARLING CHAVES

**PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS EM UMA
POPULAÇÃO DE IDOSOS**

BRASÍLIA, 2014

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FLÁVIO MASCARENHAS STARLING CHAVES

**PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS EM UMA
POPULAÇÃO DE IDOSOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza
Co-orientador: Prof. Dr. Einstein Francisco de Camargos

Brasília
2014

FLÁVIO MASCARENHAS STARLING CHAVES

**PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS EM UMA
POPULAÇÃO DE IDOSOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 10 de dezembro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza (presidente)

Universidade de Brasília (UNB)

Profa. Dra. Maria de Fátima Borin

Universidade de Brasília (UNB)

Dra. Leila Posenato Garcia

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)

Dedico esse trabalho à Virgem Santíssima, minha Mãe e Senhora, e aos meus amados avós, Maria Helena, Washington, Maria Celeste e Hélivio, os idosos mais queridos do meu coração.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo e de todos, agradeço a Deus, minha força e sustento, autor da vida e fonte de toda fé e razão. A Ele toda minha gratidão e ação pela oportunidade de realizar esse trabalho, de me aprofundar profissionalmente e poder ajudar outras pessoas a ter saúde e qualidade de vida melhores.

Agradeço ao meu amor, Luciana, o presente lindo que Deus me deu para poder partilhar toda minha vida, daqui até a eternidade. Obrigado por me motivar e sempre me ajudar a ser uma pessoa melhor.

Agradeço aos meus amados pais, Ronaldo e Beatriz, e à minha amada irmã e colega de profissão, Fernanda. Obrigado por todo amor, carinho e motivação. Sem vocês eu não seria nada.

Agradeço à minha grande amiga e madrinha Marol por todo apoio e amizade! Obrigado pelo incentivo, pelos artigos, conversas, risadas... e por, mesmo longe, ter estado por perto, sobretudo na reta final desse trabalho.

Agradeço aos amigos Vinícius e Rian, por terem correspondido no momento em que precisei de ajuda com esse trabalho. Obrigado pelo tempo dedicado sem esperar nada em troca. Peço a Deus que retribua em dobro a caridade de vocês!

Agradeço aos meus amigos, sempre presentes para aliviar o peso da responsabilidade e tornar a caminhada mais leve e divertida.

Agradeço à Dra. Patrícia pela disponibilidade, pelos conhecimentos transmitidos e pela amizade. Deus foi muito generoso ao colocar em minha vida uma orientadora que compartilha comigo a mesma meta, acima de tudo: o céu!

Agradeço ao Dr. Einstein por todo o apoio e paciência em ajudar a desenvolver esse trabalho e pelo médico exemplar que é, e agradeço ao Felipe, por toda a ajuda e dedicação.

Enfim, agradeço a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento e conclusão desse trabalho.

A todos minha gratidão e orações!

“A fé e a razão (fides et ratio) constituem como que as duas asas pelas quais o espírito humano se eleva para a contemplação da verdade. Foi Deus quem colocou no coração do homem o desejo de conhecer a verdade e, em última análise, de O conhecer a Ele, para que, conhecendo-O e amando-O, possa chegar também à verdade plena sobre si próprio” (São João Paulo II)

RESUMO

O psicotrópico faz parte de uma classe terapêutica muito utilizada pelos idosos devido ao aumento crescente desta faixa etária com doenças que acometem o sistema nervoso central. Um fator que preocupa é que nem sempre há disponibilidade de preparações farmacêuticas na dosagem prescrita o que leva à prática de partir estes comprimidos para alcançar a dose alvo. Devido ao impacto terapêutico desta prática de partição de comprimidos entre os idosos, o objetivo deste estudo foi identificar em um centro especializado no atendimento à pessoa idosa, a frequência da partição de psicotrópicos em indivíduos com e sem diagnóstico de demência, fazer um levantamento das apresentações dos medicamentos psicotrópicos que eram partidos na rede pública e à venda no comércio e se a prática da partição pode ser adotada como rotina na prescrição de medicamentos psicotrópicos. O estudo foi descritivo transversal, realizado com dados secundários extraídos de prontuários médicos de 632 indivíduos atendidos no Centro Multidisciplinar do Idoso (CMI), do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília/DF, Brasil. A comparação da partição de comprimidos entre diversas variáveis foi analisada por meio dos testes qui-quadrado e Mann-Whitney, considerando-se estatisticamente significantes as diferenças com valores de p menores que 5% ($p < 0,05$) entre os grupos. A partição de comprimidos esteve presente em mais de um quarto da população, sendo que a presença de demência esteve significativamente associada à partição de comprimidos, ocorrendo em 34,9% ($n=88$) dos pacientes com alguma demência e em 23,7% ($n=90$) daqueles sem demência ($p = 0,0019$). Indivíduos com mais de 80 anos partiram mais comprimidos em comparação com as outras faixas etárias, bem como aqueles que tinham maior número médio de consultas médicas. A partição de comprimidos foi significativamente mais frequente entre os pacientes que utilizavam psicotrópicos quando comparado aos que partiam outras classes terapêuticas (11,1%, $n=15$), com $p=0,003$. Os antipsicóticos foram os medicamentos mais partidos, sendo que o mais partido foi a risperidona, com uma frequência de partição de 44,2% ($n=19$). Ainda no resultado, quando se comparou a disponibilidade das apresentações dos medicamentos nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição dos comprimidos, identificou-se que apenas 16,7% estão disponíveis na rede pública e 45,8% à venda no comércio. Não se pode afirmar que a partição de comprimidos seja um procedimento seguro e que possa ser adotada como rotina

farmacoterapêutica, sobretudo em uma população sensível a variações de dosagem e a reações adversas, como os idosos. Não há critérios que garantam a concentração e estabilidade do princípio ativo após a partição, além de outras variáveis farmacotécnicas que podem influenciar na liberação e absorção do fármaco no trato gastrointestinal, como no caso dos comprimidos revestido. Após todos os aspectos abordados neste trabalho conclui-se que deve-se ter muita cautela na adoção da partição como prática clínica e que o Sistema Único de Saúde deveria disponibilizar na rede pública as formas farmacêuticas na dose dos psicotrópicos prescritos e, caso não haja no mercado, que as indústrias farmacêuticas deveriam providenciar a fabricação dos medicamentos na concentração adequada ou em uma forma farmacêutica que facilite o manejo da dose.

Palavras-chave: medicamento psicotrópico; idoso; demência; partição de comprimido; comprimido; estudo transversal

ABSTRACT

The psychotropic drug is part of a therapeutic class widely used by the elderly due to the growing increase of this age group, with diseases that affect the central nervous system. A factor of concern is that not always there is the availability of pharmaceutical preparations in the required dosage, which leads to the practice of splitting these tablets to reach the target dose. Due to the therapeutic impact of tablets splitting among the elderly, the aim of this study was to identify, in a center specialized in elderly patients, the frequency of psychotropic splitting in individuals with and without a diagnosis of dementia, to survey the dosage of those drugs available in public and private pharmacies and if the practice of tablet splitting can be adopted as a routine in the prescription of psychotropic medications. The study was cross-sectional, conducted with secondary data extracted from medical records of 632 individuals attended in the Multidisciplinary Center for the Elderly in the University Hospital of Brasilia, University of Brasilia (UnB), Brasília (DF), Brazil. The analysis of several variables related to tablets splitting was done using chi-square test and Mann-Whitney, considering statistically significant differences with p values less than 5% ($p < 0.05$) between groups. The tablets splitting was present in more than a quarter of the population, and the presence of dementia was significantly associated with this practice, occurring in 34.9% ($n = 88$) of patients with some kind of dementia and 23.7% ($n = 90$) and in those without dementia ($p = 0.0019$). Individuals over 80 years were more prone to split tablet compared to other age groups, as well as those who had higher average number of medical consultations. Tablet splitting was significantly more frequent among patients using psychotropic drugs when compared to those splitting tablets of other therapeutic classes (11.1%, $n = 15$), with $p = 0.003$. Antipsychotic drugs were the most often splitted drug tablet, and among antipsychotics, risperidone was the most often splitted, 44.2% ($n = 19$). When comparing the availability of drugs presentations in the same dosages that the ones desired to be achieved by splitting the tablets, it was found that only 16.7% are available for the public and 45.8% commercially available. It cannot be said that the tablets splitting is a safe procedure that can be adopted as routine in pharmacotherapy, especially in a sensitive population to dosage changes and the adverse reactions, such as the elderly. There are no criteria to ensure that the concentration and stability of the active ingredient after partition, and other pharmacotecnical variables that may influence the drug release and absorption

in the gastrointestinal tract as in the case of coated tablets. After all the points made in this study we can concluded that one should be very careful in adopting partition as clinical practice and that the Health System should provide the public with dosage forms compatible with the prescribed dosages of psychotropic drugs, and if those dosages are not available at the market, the pharmaceutical industry should provide drugs at the appropriate concentration or in a pharmaceutical form which facilitates dose management.

Key words: psychotropic drugs; aged; dementia; tablet splitting; tablet; cross-sectional study

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Indivíduos selecionados para o estudo	27
Figura 2 - Frequência da partição dos antidepressivos	43
Figura 3 - Frequência da partição dos antipsicóticos	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de indivíduos classificados de acordo com sexo e faixa etária...	33
Tabela 2 - Quantidade de indivíduos classificados de acordo com o tempo de estudo	33
Tabela 3 - Número de indivíduos segundo a condição patológica	34
Tabela 4 - Quantidade de indivíduos que consumiram medicamentos psicotrópicos, de acordo com as classes terapêuticas e segundo as condições patológicas	36
Tabela 5 - Associação dos aspectos sócio-demográficos com a partição de comprimidos	38
Tabela 6 - Associação dos aspectos clínicos com a partição de comprimidos.....	38
Tabela 7 - Associação dos aspectos sócio-demográficos com a partição de comprimidos, em relação à população dividida entre os grupos com e sem diagnóstico de alguma síndrome demencial	39
Tabela 8 - Associação dos aspectos clínicos com a partição de comprimidos, em relação à população dividida entre os grupos com e sem diagnóstico de alguma síndrome demencial.....	40
Tabela 9 - Associação entre a partição de medicamentos psicotrópicos utilizados e o diagnóstico de síndromes demenciais	42
Tabela 10 - Relação dos medicamentos psicotrópicos partidos, com as dosagens dos comprimidos íntegros e as que se pretendiam atingir após a partição.....	44
Tabela 11 - Relação dos medicamentos controlados que foram partidos no estudo e que constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2013 e identificação dos que estão disponíveis nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição.....	47
Tabela 12 - Relação das formas farmacêuticas e dosagens dos medicamentos controlados que foram partidos no estudo e que estão disponíveis à venda no comércio.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Definição das variáveis sócio-demográficas adotadas para os indivíduos incluídos no estudo	27
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CYP450	Citocromo P450
DA	Doença de Alzheimer
DEF	Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
EP	<i>European Pharmacopeia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SES/DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
χ^2	Qui-quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	EPIDEMIOLOGICA DO ENVELHECIMENTO	16
1.2	DEMÊNCIA.....	17
1.2.1	Medicamentos utilizados em demência – definições farmacológicas...	18
1.3	PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS	20
1.3.1	Definições farmacotécnicas dos tipos de formulações dos medicamentos.....	21
1.4	JUSTIFICATIVA.....	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	GERAL	24
2.2	ESPECÍFICOS.....	24
3	MÉTODOS	25
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	25
3.2	POPULAÇÃO	26
3.2.1	Critérios de Inclusão	26
3.2.2	Critérios de Exclusão	26
3.3	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS: EPIDEMIOLÓGICAS, SOCIAIS, DEMOGRÁFICAS E FARMACOLÓGICAS	27
3.3.1	Variáveis sócio-demográficas	27
3.3.2	Condição patológica	28
3.3.3	Consumo de medicamentos psicotrópicos e associação com as condições patológicas	29
3.3.4	Partição de comprimidos	29
3.3.4.1	Associação com fatores sócio-clínico-demográficos	29
3.3.4.2	Análise da partição de medicamentos psicotrópicos	30
3.3.4.3	Possíveis interações medicamentosas	30
3.3.4.4	Disponibilidade das apresentações dos medicamentos psicotrópicos nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição dos comprimidos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde e à venda no comércio.....	31

3.4	PROCESSAMENTO DOS DADOS	31
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	32
4	RESULTADOS	33
4.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.....	33
4.2	PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO – CONSUMO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS E ASSOCIAÇÃO COM AS CONDIÇÕES PATOLÓGICAS	34
4.3	PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS	37
4.3.1	Aspectos relacionados com a partição de comprimidos.....	37
4.3.2	Análise da partição de medicamentos psicotrópicos	41
4.3.2.1	Interações medicamentosas	45
4.3.2.2	Disponibilidade das apresentações dos medicamentos psicotrópicos nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição dos comprimidos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) e à venda no comércio	45
5	DISCUSSÃO	49
6	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS.....	61
	ANEXO – RELAÇÃO DOS MEDICAMENTOS INCLUÍDOS NAS DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS DE PSICOTRÓPICOS.....	68
	APÊNDICE.....	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGICA DO ENVELHECIMENTO

A Organização das Nações Unidas (ONU) classifica como idosa a pessoa com idade a partir de 60 anos (1), conceito este também adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2) e a legislação brasileira, por meio do Estatuto do Idoso (3).

O envelhecimento da população está acontecendo em todo o mundo (1). A quantidade de idosos está alcançando a de crianças com menos de 5 anos, fato este impulsionado pela queda das taxas de fecundidade e pelo aumento considerável da expectativa de vida, indicando que o envelhecimento não vai apenas continuar, mas que vai acelerar (4).

Os dados demográficos mundiais mostram que em 2012 a população idosa representou 11% da população mundial, com uma expectativa de vida média de 70 anos (5). A ONU estima que o número de pessoas acima de 60 anos deverá dobrar, de 841 milhões em 2013 para mais de 2 bilhões em 2050 (1). Além disso, observa-se também o processo de envelhecimento da própria população idosa (1). A proporção de pessoas acima de 80 anos dentre os idosos aumentou de 7% em 1950, com uma projeção de atingir 19% em 2050 (1). A maioria dos idosos do mundo atualmente vivem em países desenvolvidos, mas a expectativa é que no futuro as pessoas com mais de 60 anos estejam mais concentradas em países em desenvolvimento, já que a população idosa dessas nações tem crescido em uma razão maior (1).

A tendência mundial de envelhecimento é acompanhada pelo Brasil. A OMS indica que, em 2012, a expectativa de vida das pessoas no país era de 74 anos, sendo que a população idosa representava 11% do total de brasileiros (o mesmo percentual da população global), o que representa quase 22 milhões de indivíduos (5). Além disso, entre 1997 e 2007 a população brasileira teve um crescimento relativo de 21,6%, sendo que o incremento relativo do contingente acima dos 60 anos foi de 47,8% e de 80 anos ou mais, de 86,1% (6).

O panorama atual do envelhecimento da população mundial está levando a uma das principais tendências epidemiológicas do século 21, que é o surgimento de doenças crônicas e degenerativas nos países em todo o mundo, independentemente

do nível de renda (4). De maneira geral, a população idosa constitui um grupo que está mais susceptível a doenças e que apresenta perdas funcionais, decorrentes do desgaste físico próprio da idade (7). A prevalência de enfermidades nos idosos tem aumentado ao longo do tempo; exemplo disso são as doenças crônicas (como doenças cardiovasculares, diabetes, artrites, alterações psicológicas e dores), que têm sido mais frequentes em pessoas entre 65 e 69 anos em todo o mundo (8).

De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) publicada em 2010, no ano de 2008, 79,1% dos idosos apresentavam alguma doença crônica (9), como *Diabetes Mellitus* tipo 2, hipertensão e alguns cânceres. Em parte, esse fato se deve à melhoria do conhecimento técnico-científico em relação a essas doenças inicialmente silenciosas, que são diagnosticadas precocemente e são tratados de forma mais eficiente (8). Isto conduz a um maior período de morbidade, no entanto, com uma melhora na qualidade de vida do indivíduo (8).

1.2 DEMÊNCIA

A demência é uma síndrome, geralmente de natureza crônica ou progressiva, causada por uma variedade de doenças do cérebro que afetam funções corticais superiores, incluindo a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de realizar atividades cotidianas, sendo habitualmente acompanhada por comprometimento da função cognitiva (10). Ela afeta principalmente os idosos, apesar do número de casos em pessoas com menos de 65 anos estar crescendo (10).

A prevalência global da demência gira em torno de 5% a 7%, estimando-se que, em 2010, 35,6 milhões de pessoas no mundo tinham tal diagnóstico (11). Dentre os países com maiores números absolutos de pessoas com demência encontram-se China, Estados Unidos e Índia, com o Brasil ocupando a nona posição nesse grupo (1 milhão de indivíduos com demência) (11). A previsão é de que o número total de pessoas com demência dobre a cada 20 anos, chegando a 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050 (11).

A demência pode ser subdividida em subtipos: doença de Alzheimer (DA), demência vascular, demência com Corpos de Lewi, demência fronto-temporal, demência secundária à doença de Parkinson e demência mista. A doença de

Alzheimer é a mais frequente, abrangendo de 50% a 75% das síndromes demenciais (12).

O tratamento da demência requer uma abordagem multidimensional e os 4 pilares do cuidado desta condição patológica devem ser considerados: o tratamento da doença, dos sintomas, o apoio ao paciente e ao cuidador (13).

As terapias utilizadas atualmente são tanto farmacológicas como não-farmacológicas e a melhor opção é a aplicação de ambas (13). A *US Food and Drug Administration* (FDA) aprova 5 medicamentos para os sintomas cognitivos da demência, sendo 4 inibidores da colinesterase (tacrina, donepezila, rivastigmina e galantamina) e 1 antagonista de *N*-metil-D-aspartato – NMDA – (memantina), que previne os efeitos citotóxicos do excesso de glutamina no cérebro (13).

Em relação aos sintomas neuropsiquiátricos, também se considera a aplicação de abordagem farmacológica e não-farmacológica, esta última considerada como primeira linha devido aos riscos relacionados ao uso de medicamentos psicotrópicos (13). Várias categorias de psicotrópicos podem ser utilizadas no tratamento farmacológico incluindo os antipsicóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos e ansiolíticos. A escolha da classe terapêutica deve ser feita levando-se em consideração o risco-benefício (13).

Um problema a ser considerado na farmacoterapia do indivíduo com demência é a polifarmácia (14), que pode levar à ocorrência de interações medicamentosas importantes. Essas interações podem ser definidas como alterações na ação de um fármaco, causadas pela presença de outro fármaco no corpo (15, 16). Essas alterações podem ser farmacocinéticas, quando a concentração do fármaco no seu local de ação é alterado, ou farmacodinâmicas, quando há uma alteração na atividade molecular no seu local de ação, ou na resposta fisiológica esperada (15, 16). As interações medicamentosas podem resultar em falha terapêutica, eventos adversos, hospitalização e, até mesmo, a morte (17).

1.2.1 Medicamentos utilizados em demência – definições farmacológicas

Os medicamentos psicotrópicos são definidos como aqueles aplicados à saúde mental (18), com habilidade de mudar os processos de consciência, humor e

pensamentos individuais (19). Eles permitem o tratamento de sintomas de transtornos mentais, encurtam o curso de muitas doenças, reduzem a incapacidade e previnem as recaídas (18).

Os agentes antidepressivos são utilizados no tratamento dos transtornos afetivos, tanto o transtorno depressivo maior, quanto o transtorno afetivo bipolar (20). Esses fármacos podem atuar por meio de diferentes mecanismos: inibição da enzima monoamino oxidase, que é a responsável pela degradação da serotonina (IMAO); inibição do transportador de receptação da serotonina, resultando em aumento efetivo na concentração desse neurotransmissor na fenda sináptica, sendo subdivididos em quatro classes, relativas à farmacodinâmica desse bloqueio (tricíclicos, inibidores seletivos da receptação de serotonina, inibidores da receptação de serotonina-norepinefrina e os novos inibidores seletivos da receptação de norepinefrina); interação com múltiplos alvos, os chamados “antidepressivos atípicos”, que agem com bloqueio de receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} pós-sinápticos e autorreceptores α_2 -adrenérgicos, por exemplo (20).

Os antipsicóticos são fármacos utilizados para o tratamento de sintomas esquizofrênicos, tanto positivos (delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento catatônico) quanto negativos (embotamento afetivo, alogia, nolição), e podem ser divididos em típicos e atípicos (20). Os típicos agem por meio do antagonismo dos receptores de dopamina do tipo D2 mesolímbicos e mesocorticais. Já os atípicos apresentam propriedades antagonistas combinadas nos receptores D2 de dopamina e 5-HT₂ de serotonina, além de antagonismo do receptor D4 de dopamina e outros receptores correlatos (D1 a D5 de dopamina, α_1 -adrenérgicos, H1 e muscarínicos) (20).

Os fármacos antiepilépticos são utilizados no tratamento da epilepsia, atuando por meio de um ou de vários dos seguintes mecanismos: bloqueio de canais de sódio, aumento de inibição gabaérgica, bloqueio de canais de cálcio ou ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica (21).

Os inibidores de acetilcolinesterase são fármacos recomendados para o tratamento da Doença de Alzheimer leve a moderada (22). Agem retardando a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, prolongando a meia-vida desse neurotransmissor na fenda sináptica em áreas relevantes cérebro (22).

O fármaco antagonista de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina, é indicado para o tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer

moderada a severa (23). Atua por meio do antagonismo não-competitivo do receptor voltagem-dependente de NMDA, permitindo à memantina integrar ao sistema de sinalização glutamatérgica e influenciar na ativação disfuncional do receptor na Doença de Alzheimer (23).

1.3 PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

O termo partição de comprimido é adotado para a prática de se dividir um comprimido ao meio (24), gerando duas partes, ou dividi-lo de outras formas, a fim de se obter mais do que duas metades iguais. Trata-se de um procedimento que tem sido aceito há vários anos a fim de se obter a dosagem prescrita de um fármaco (25).

A partição de comprimidos pode ser adotada para se obter uma dosagem intermediária entre as marcas comercializadas (26), para prover um fracionamento apropriado da dose em um regime de dosagem gradativo (25) (como em um regime de desmame), para se começar uma terapia com a menor dose possível para diminuir a incidência de efeitos adversos ou para avaliar a resposta individual à medicação (25) ou por motivos econômicos, a fim de se diminuir os gastos com a farmacoterapia (27, 28).

Um questionamento comum em relação à partição de comprimidos é se após a partição é possível afirmar que há uniformidade da dose entre os meio-comprimidos. Alguns estudos experimentais foram realizados no sentido de se analisar as variações de peso e concentração de princípio ativo entre as metades obtidas após a partição e perfil de dissolução destes (29-45). Os resultados dessas pesquisas são variáveis, ficando claro que a eficácia da partição depende individualmente de cada fármaco, do tipo de formulação e da forma com que o procedimento é realizado.

Os medicamentos com meia-vida longa e/ou faixas terapêuticas mais amplas são os que apresentariam menores problemas em relação à partição, pois pequenas variações de concentração do princípio ativo não chegariam a afetar o estado de equilíbrio dinâmico do fármaco do organismo (35). Já para medicamentos com faixa terapêutica estreita, como varfarina e digoxina, as pequenas variações decorrentes da partição dos comprimidos poderiam ocasionar uma falha terapêutica ou a ocorrência de reações adversas importantes (31).

A presença de sulcos nos comprimidos também é um fator que influencia o bom êxito do processo de partição (46). As formulações sulcadas tendem a fornecer maior precisão para o ato de partir o comprimido, o que foi evidenciado por algumas pesquisas experimentais comparando comprimidos sulcados e não-sulcados (31, 45, 46). Um detalhe importante é que nem todo comprimido sulcado é passível de ser partido, pois há outro fator importante a considerado, que é a formulação (46).

A formulação do fármaco é um fator de suma importância. Os comprimidos revestidos devem ser considerados, pois o tipo de revestimento pode afetar a integridade do princípio ativo e a eficácia terapêutica, bem como aqueles que são formulados com um sistema de liberação controlada no organismo, sistema esse que pode ser prejudicado com a partição (47). As cápsulas, por própria definição, não podem ser partidas, não sendo necessário considerá-las.

Outro fator relevante é a forma como o comprimido é partido: com as mãos, com um cortador de comprimidos ou com uma faca de cozinha. Estudos indicam que a partição manual é que promove menor variação de peso entre os meio-comprimidos obtidos (44). Outras pesquisas indicam que a melhor opção seria o uso do cortador de comprimidos, que é um dispositivo próprio para tal e à venda em várias drogarias (32, 48). O corte com a faca de cozinha é o que apresenta maiores perdas de peso, pois a fricção realizada promove uma maior pulverização da formulação (42). No entanto, o tipo e tamanho de sulco também influencia no sucesso da partição em cada forma (46).

1.3.1 Definições farmacotécnicas dos tipos de formulações dos medicamentos

Os comprimidos são definidos de forma geral como forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos e formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não (49). De forma mais específica, o termo simples “comprimido” é conceituado como comprimido sem revestimento. Os excipientes usados não são destinados a modificar a liberação do(s) princípio(s) ativo(s) nos fluidos digestivos (49), apesar de que,

mesmo não intencionalmente (dependendo da quantidade), alguma modificação na cinética de liberação do princípio ativo possa vir a acontecer.

O termo comprimido revestido é adotado para o comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente poliméricas, destinadas a proteger o fármaco do ar ou umidade, para fármacos com odor e sabor desagradáveis, para melhorar a aparência dos comprimidos ou para alguma outra propriedade que não seja alterar a velocidade ou extensão da liberação do princípio ativo. (49) O comprimido orodispersível é aquele que se desintegra ou dissolve rapidamente quando colocado sobre a língua. (49)

Para os comprimidos revestidos que possuem propriedades de alterar a velocidade ou extensão da liberação do princípio ativo, são aplicados os termos comprimido revestido de liberação prolongada e comprimido revestido de liberação retardada, sendo definidos como comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente poliméricas, destinadas a modificar a velocidade ou extensão da liberação do(s) princípio(s) ativo(s) e comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente poliméricas, destinadas a modificar a velocidade ou extensão da liberação do(s) princípio(s) ativo(s), apresentando uma liberação retardada do(s) princípio(s) ativo(s), respectivamente. (49)

A cápsula é a forma farmacêutica sólida na qual o(s) princípio(s) ativo(s) e/ou excipientes estão contidos em invólucro solúvel duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente contendo uma dose única do princípio ativo. Normalmente é formada de gelatina, mas pode também ser de amido ou de outras substâncias. (49) A solução é definida como a forma farmacêutica líquida límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis. (49) Já a suspensão é a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis. (49)

1.4 JUSTIFICATIVA

Em vista desse aumento da população idosa, sobretudo da elevada prevalência de demência observada no Brasil, associada com a importância do manejo clínico da

farmacoterapia desses indivíduos, faz-se necessário um estudo sobre a prática da partição de comprimidos que eventualmente venha a ser adotada por esse grupo de pessoas, a fim de se obter uma maior segurança nas rotinas de prescrição de medicamentos adotadas pelo médico prescritor e, com isso, uma melhora no tratamento e qualidade de vida desses indivíduos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Identificar, em um centro especializado no atendimento à pessoa idosa, a frequência da partição de psicotrópicos em indivíduos com e sem diagnóstico de demência e se a prática da partição pode ser adotada como rotina na prescrição de medicamentos psicotrópicos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar as classes terapêuticas dos medicamentos psicotrópicos utilizados pela população em estudo;
- Relacionar as características sócio-clínico-demográficas com a partição de comprimidos, tanto na população total como na população dividida em grupos com e sem síndromes demenciais;
- Analisar a partição de medicamentos psicotrópicos, classificando-os por classes terapêuticas e fazendo comparação entre os grupos com e sem síndrome demencial;
- Identificar os medicamentos psicotrópicos mais partidos, bem como as dosagens que se pretendiam atingir com a partição dos mesmos;
- Identificar interações medicamentosas que possam ocorrer entre os psicotrópicos partidos e outros medicamentos em uso;
- Identificar as apresentações dos medicamentos psicotrópicos nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição dos comprimidos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde e à venda no comércio.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo descritivo transversal, realizado em Brasília, capital do Distrito Federal e do Brasil, cidade situada no planalto central brasileiro e fundada no ano de 1960. A amostra foi de composta por indivíduos atendidos geriátricos ambulatoriais em um centro de referência no tratamento de pacientes com demência de Alzheimer, o Centro Multidisciplinar para o Idoso (CMI), no Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília/DF, Brasil. Trata-se de um centro de referência para o atendimento à pessoa idosa, sobretudo aquelas com diagnóstico de demência. É realizado um atendimento multidisciplinar, contando com o trabalho de médicos geriatras, farmacêuticos, fisioterapeutas, odontólogos, psicólogos e terapeutas ocupacionais. Nesse centro são atendidos em média 250 indivíduos/mês com diagnóstico de doença de Alzheimer

Os dados foram extraídos dos prontuários dos pacientes atendidos de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2012. Todos os pacientes atendidos nesse período tiveram seu prontuário estudado e dados extraídos. O CMI possui uma ficha clínica estruturada, chamada avaliação geriátrica objetiva (AGO) para coleta de informações dos pacientes, a qual é preenchida na primeira consulta e atualizada nas consultas seguintes. Informações acerca dos medicamentos são sempre anotadas e supervisão de equipe da farmácia sempre realizada na primeira consulta.

As variáveis sociodemográficas levantados nos prontuários foram: sexo, data de nascimento e escolaridade. Foram também levantadas as informações a respeito do histórico da condição patológica e medicamentos em uso (nome do princípio ativo, dosagem, posologia e partição de comprimidos, quando presente).

Foram também identificados os medicamentos que estavam em uso de forma particionada. No campo “medicamentos em uso”, constantes nos prontuários médicos, as dosagens que constavam anotadas na forma de frações numéricas (1/2, 1/3, 2/3, 1/4) foram consideradas como comprimidos partidos. Tal notação é adotada como padrão entre os médicos prescritores do CMI.

3.2 POPULAÇÃO

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os indivíduos ambulatoriais atendidos entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2012, com pelo menos uma consulta registrada no prontuário médico.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos (figura 1):

- os indivíduos cujos prontuários não foram localizados na Seção de Arquivo Médico do Ambulatório do Hospital Universitário (em mais de uma ocasião);
- indivíduos que continham apenas registros sobre internações durante o ano de 2012;
- dados inconsistentes (indivíduos que não utilizavam nenhum tipo de medicamentos e incoerências em relação à condição patológica, como os indivíduos que foram atendidos sem prontuário médico e não souberam referir as doenças).

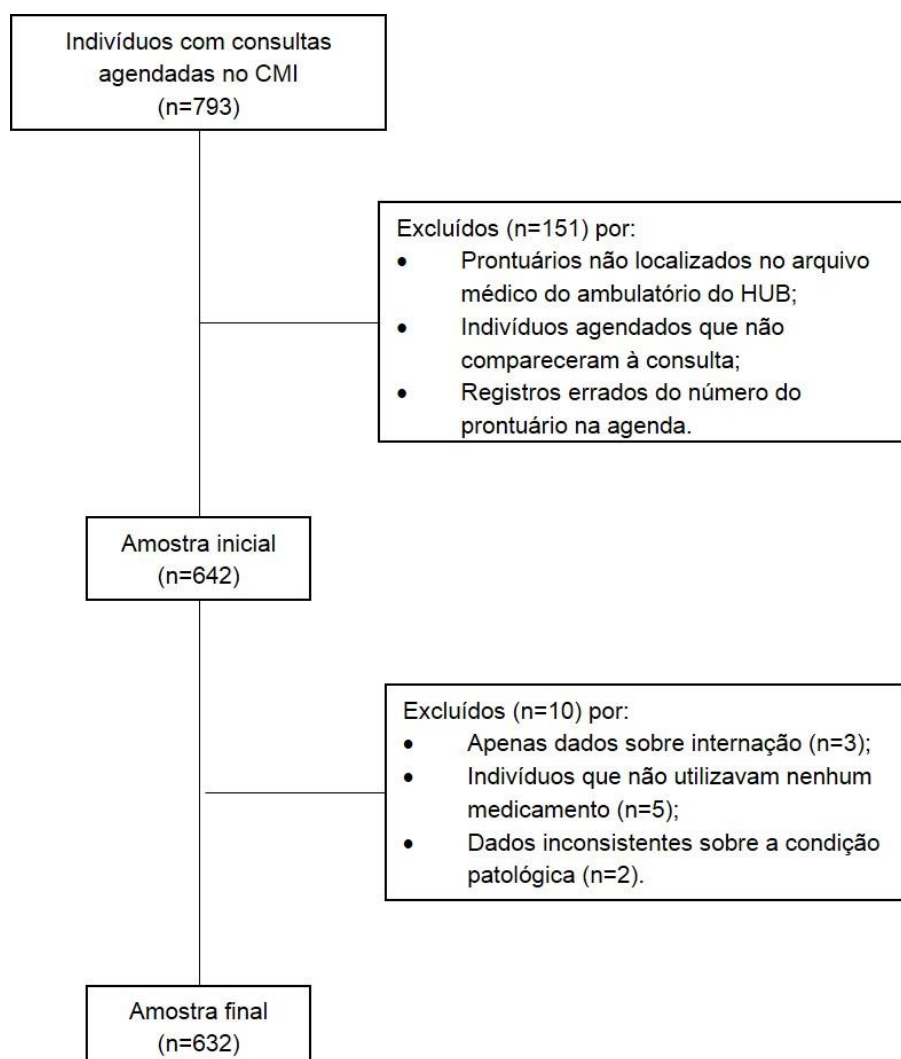


Figura 1 - Indivíduos selecionados para o estudo

3.3 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS: EPIDEMIOLÓGICAS, SOCIAIS, DEMOGRÁFICAS E FARMACOLÓGICAS

3.3.1 Variáveis sócio-demográficas

Quadro 1 – Definição das variáveis sócio-demográficas adotadas para os indivíduos incluídos no estudo

Variável	Definição	Categorias
Sexo	Classificação quanto ao sexo dos indivíduos	Masculino Feminino

Continua

Variável	Definição	Categorias
Faixa etária	Considerando-se a idade no último dia do ano da consulta (31/12/2012). Indivíduos a partir de 60 anos são considerados idosos	Menos de 60 anos 60 a 80 anos Mais de 80 anos
Anos de estudo	Nível de escolaridade classificado em anos estudados, categorizada de acordo com as informações observadas nos prontuários	Sem estudo Até 4 anos 4 a 8 anos Acima de 8 anos

3.3.2 Condição patológica

As condições patológicas foram classificadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2010.

Levou-se em consideração 3 categorias de condições patológicas:

- 1) Doença de Alzheimer (G30, agrupando-se com a classificação da demência na Doença de Alzheimer catalogada no item F00);
- 2) demências não-Alzheimer (agrupando-se as demências não especificadas – F03 – e todas as demências vasculares e em outras doenças classificadas a parte, F01, F02, respectivamente) e,
- 3) outras doenças não-demenciais, agrupando todas as demais condições patológicas.

As demências descritas (1 e 2) também foram agrupadas em um grupo maior, chamado de síndromes demenciais, para fins de comparação.

O grupo definido como demências não-Alzheimer foi adotado para os diagnósticos de demência por corpos de Lewy, demência mista, demência vascular, demência secundária ao Parkinson, demência fronto-temporal e outras não especificadas nos prontuários.

3.3.3 Consumo de medicamentos psicotrópicos e associação com as condições patológicas

O total de pessoas que utilizam medicamentos psicotrópicos foi identificado, adotando-se como a unidade de medida o indivíduo, estratificando-se de acordo com o diagnóstico de síndrome demencial e classificando-se esses fármacos em seis classes terapêuticas: antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, inibidores de acetilcolinesterase, antagonista NMDA e outras classes (englobando os demais psicotrópicos, como benzodiazepínicos e imidazopiridinas). Todas essas classes estão incluídas na lista C1 de substâncias sujeitas a controle especial (ANEXO), constante na Portaria nº 344/98, do Ministério da Saúde (52), sendo utilizada a versão da lista de substâncias atualizada pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 32, de 04/06/2014. Os psicotrópicos que não se enquadravam nessas classes e que, eventualmente, pertenciam a alguma outra lista da Portaria MS 344/98 foram classificados como outras classes, para fins de comparação.

Após essa subdivisão, passou-se a adotar o medicamento como unidade de medida, quantificando-se os fármacos que foram utilizados pela população total e pelos indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer, considerando-se todas as consultas dos indivíduos e eliminando-se as repetições do mesmo fármaco em mais de uma consulta.

3.3.4 Partição de comprimidos

3.3.4.1 Associação com fatores sócio-clínico-demográficos

A análise geral da partição de comprimidos foi realizada levando-se em consideração os aspectos sócio-clínico-demográficos associados ao ato de partir os medicamentos, adotando-se como unidade de medida o indivíduo. Foram observadas as possíveis relações existentes entre a quantidade de indivíduos que partiram comprimidos e as características da população, sendo elas, sexo, idade, escolaridade,

número médio de condições patológicas, consultas e medicamentos em uso (considerando-se a última consulta). O diagnóstico de alguma síndrome demencial também foi utilizado como parâmetro de comparação entre grupos.

3.3.4.2 Análise da partição de medicamentos psicotrópicos

A análise da partição de medicamentos psicotrópicos foi realizada, primeiramente, identificando-se a quantidade de indivíduos que partiam medicamentos psicotrópicos e a relação entre a partição e o diagnóstico de alguma síndrome demencial. Em seguida, foram quantificados os psicotrópicos utilizados e partidos, divididos nas classes terapêuticas citadas anteriormente, considerando-se todas as consultas realizadas e eliminando-se as repetições das prescrições em mais de um atendimento. Os medicamentos psicotrópicos partidos foram identificados, dentro de cada classe terapêutica, quantificando-se o total utilizado e relacionando-os com a dose pretendida com a partição.

3.3.4.3 Possíveis interações medicamentosas

As possíveis interações medicamentosas foram analisadas entre os medicamentos que eram partidos, utilizando-se a ferramenta de busca de interações medicamentosas, do *site* de pesquisa farmacológica *UpToDate*, disponível no endereço <http://www.uptodate.com>. Foram consideradas as possíveis interações que pudessem diminuir a concentração plasmática dos medicamentos psicotrópicos partidos ou que pudessem potencializar as reações adversas desses fármacos.

3.3.4.4 Disponibilidade das apresentações dos medicamentos psicotrópicos nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição dos comprimidos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde e à venda no comércio

Os fármacos disponíveis na rede pública foram identificados por meio de consulta à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2013, disponível na página do Ministério da Saúde (MS) na *internet* (disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/917-sctie-raiz/daf-raiz/rebracim/l3-rebracim/13234-rename>) e da Relação de Medicamentos Padronizados da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), disponível na página da Secretaria de Saúde do DF na *internet* (disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/>).

Os medicamentos disponíveis à venda no comércio foram definidos consultando-se o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) 2014, identificando-se todas as apresentações e formas farmacêuticas existentes.

3.4 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados obtidos foram processados no programa *Microsoft Access*®, que permitiu a geração de tabelas diversas e o cruzamento dos dados, a fim de se obter os dados quantitativos necessários para as análises do estudo.

Foi incluída nessa base de dados todos os medicamentos sujeitos a controle especial constantes na Portaria MS 344/98, do Ministério da Saúde, conforme citado anteriormente.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação da partição de comprimidos entre diversos parâmetros foi analisada aplicando-se os testes estatísticos do qui-quadrado (χ^2), para as variáveis categóricas (sexo, idade, escolaridade, condições patológicas, psicotrópicos partidos,

medicamentos utilizados) e o Mann-Whitney, para o número médio de condições patológicas, consultas e medicamentos em uso. Os resultados foram expressos por meio do valor de p , considerando-se estatisticamente significantes as diferenças menores que 5% ($p < 0,05$) entre os grupos. O programa SAS foi utilizado para a realização dos testes.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado no dia 06 de agosto de 2012 pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília (UnB). O projeto foi submetido pessoalmente na sede do Comitê de Ética e por meio de da Plataforma Brasil, do Conselho Nacional de Saúde (CONEP), gerando os seguintes números, projeto nº 056/2012 e CAAE 02529612.4.0000.0030, respectivamente.

Para a realização desta pesquisa não houve nenhuma fonte de financiamento e não há conflito de interesse.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

A distribuição dos 632 indivíduos estudados quanto ao sexo foi de 68,8% (n=435) de mulheres e 31,2% (n=197) de homens. A idade dos indivíduos variou de 42 a 105 anos, pois foram colhidos dados de todos os pacientes atendidos no ambulatório em questão. As idades foram classificadas dentro de 3 faixas etárias, sendo a mais frequente a dos indivíduos entre 60 e 80, representando 61,4% (n=388) da amostra (tabela 1).

Tabela 1 - Número de indivíduos classificados de acordo com sexo e faixa etária (n=632)

Faixa Etária	Homem n (%)	Mulher n (%)	Total n (%)
Total	197 (100,0%)	435 (100,0%)	632 (100,0%)
Menos de 60 anos	7 (3,6%)	16 (3,7%)	23 (3,6%)
60 a 80 anos	115 (58,4%)	273 (62,8%)	388 (61,4%)
Mais de 80 anos	75 (38,1%)	146 (33,6%)	221 (35,0%)

O levantamento quanto ao nível de escolaridade dos indivíduos da pesquisa mostrou que tal informação não foi encontrada em 32,6% (n=208) dos prontuários (falta de registro do dado nos documentos). O grupo dos indivíduos com até 4 anos de estudo foi o mais frequente (28,6%, n=183), seguido daqueles sem estudo (14,9%, n=95) (tabela 2).

Tabela 2 - Quantidade de indivíduos classificados de acordo com o tempo de estudo (n=632)

Nível de escolaridade	n (%)
Total	632 (100,0%)
Sem estudo	93 (14,7%)
Até 4 anos	181 (28,6%)
4 a 8 anos	75 (11,9%)
Acima de 8 anos	78 (12,3%)
Não consta no prontuário	205 (32,4%)

A maioria da amostra, 60,2% (n = 380), era de sujeitos sem síndromes demenciais. Entre os pacientes com demência (n=252), a doença de Alzheimer foi a mais frequente, com 54% (n=136) (tabela 3). As demências não-Alzheimer estão classificadas na tabela 3.

Tabela 3 - Número de indivíduos segundo a condição patológica (n=632)

Condição patológica	n (%)	
Total de indivíduos	632	(100,0%)
Síndromes Demenciais	252	(39,8%)
Doença de Alzheimer	136	(21,6%)
Demências não-Alzheimer	116	(18,4%)
Não especificada	68	(58,6%)
Vascular	23	(19,8%)
Mista	16	(13,8%)
Fronto-temporal	5	(4,3%)
Corpos de Lewi	3	(2,6%)
Secundária ao Parkinson	1	(0,9%)
Outras	380	(60,2%)

Nota: os valores percentuais das demências não-Alzheimer foram calculados referentes ao total desse grupo de condição patológica (n=116).

4.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO – CONSUMO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS E ASSOCIAÇÃO COM AS CONDIÇÕES PATOLÓGICAS

A quantidade de medicamentos utilizados variou de 1 a 14, com mediana igual a 5.

Os medicamentos psicotrópicos foram utilizados por 78,6% (n=497) de todos os indivíduos e por 92,8% (n=234) daqueles com demência. No geral, dentre os psicotrópicos, a classe terapêutica mais frequentemente utilizada foi a dos antidepressivos (82,7%, n=411), seguida dos antipsicóticos (24,9%, n=124), inibidores de acetilcolinesterase (23,3%, n=116), outras classes terapêuticas (22,5%, n=112), antiepilépticos (16,5%, n=82) e antagonista de NMDA (13,3%, n=66). Os indivíduos com demência também apresentaram o uso mais frequente de antidepressivos (82,5%, n=193), seguida dos inibidores de acetilcolinesterase (46,6%, n=109) e

antipsicóticos (36,3%, n=85); frequência semelhante foi observada em indivíduos com doença de Alzheimer (tabela 4).

A quantificação dos medicamentos das citadas classes terapêuticas utilizadas, de forma geral, é superior à quantidade de indivíduos pelo fato de que uma pessoa pode ter usado mais de um fármaco da mesma classe terapêutica durante o ano de 2012, pois é necessário se considerar todas as consultas realizadas, eliminando-se as repetições do mesmo medicamento em mais de um atendimento.

O total de antidepressivos utilizados pela população foram 519. Os mais frequentes foram o citalopram (25,4%, n=132), a trazodona (17,9%, n=93) e a sertralina (11,9%, n=62). Semelhante distribuição do uso de antidepressivos também foram observadas em pacientes com doença de Alzheimer: citalopram (38,4%, n=53) e trazodona (26,8%, n=37), seguido da mirtazapina (12,3%, n=17).

Os antipsicóticos totalizaram 138 fármacos utilizados. Os mais usados foram quetiapina (34,8%, n=48), risperidona (31,2%, n=43) e haloperidol (11,6%, n=16). Considerando-se apenas aqueles com doença de Alzheimer, os mais frequentes foram risperidona (41,7%, n=20), quetiapina (31,3%, n=15) e olanzapina (10,4%, n=5).

Os antiepilépticos somaram 86 medicamentos, sendo os mais frequentes a carbamazepina (31,4%, n=27), gabapentina (17,4%, n=15), oxcarbazepina e valproato de sódio (ambos com 9,3%, n=8). Carbamazepina e gabapentina também foram os mais utilizados pelos indivíduos com doença de Alzheimer.

A quantidade total de inibidores de acetilcolinesterase utilizada foi 120 medicamentos. A donepezila foi a mais frequente (50,8%, n=61), seguida da rivastigmina (40,8%, n=49) e da galantamina (8,3%, n=10). O único antagonista de NMDA utilizado foi a memantina, com 66 fármacos utilizados, sendo que, desse total, 66,7% (n=44) foram utilizados por aqueles com doença de Alzheimer.

Tabela 4 – Quantidade de indivíduos que consumiu medicamentos psicotrópicos, de acordo com as classes terapêuticas e segundo as condições patológicas (n=497)

Classes terapêuticas de medicamentos psicotrópicos	Síndrome demencial			Outras condições patológicas n (%)	Total de indivíduos n (%)
	Total n (%)	Alzheimer n (%)	não-Alzheimer n (%)		
Total utilizado	234	130	104	263	497
Antidepressivo	193 (82,5%)	105 (80,8%)	88 (84,6%)	218 (82,9%)	411 (82,7%)
Antipsicótico	85 (36,3%)	41 (31,5%)	44 (42,3%)	39 (14,8%)	124 (24,9%)
Antiepiléptico	33 (14,1%)	16 (12,3%)	17 (16,3%)	49 (18,6%)	82 (16,5%)
Inibidores de acetilcolinesterase	109 (46,6%)	76 (58,5%)	33 (31,7%)	7 (2,7%)	116 (23,3%)
Antagonista de NMDA	62 (26,5%)	44 (33,8%)	18 (17,3%)	4 (1,5%)	66 (13,3%)
Outras classes de psicotrópicos	31 (13,2%)	18 (13,8%)	13 (12,5%)	81 (30,8%)	112 (22,5%)

Nota: O mesmo paciente pode utilizar comprimidos de mais de uma classe terapêutica, portanto os totais excedem 100%

4.3 PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

4.3.1 Aspectos relacionados com a partição de comprimidos

O levantamento mostrou que 178 indivíduos realizavam partição de comprimidos, o que representa aproximadamente 28,2% do total da amostra. Não houve diferença entre homens 29,9% (n=59) e mulheres 27,4% (n=119) na frequência de partição de comprimidos ($p=0,502$) (tabela 5).

A partição de comprimidos foi significativamente mais frequente entre idosos acima de 80 anos, comparados a outras faixas etárias, ocorrendo em 33,5% (n=74), com $p=0,0207$ (tabela 5). Os indivíduos com menos de 60 anos foram excluídos dessa análise devido à pequena quantidade (n=6). Em relação ao nível de escolaridade, não se observou diferenças estatisticamente significantes ($p=0,5148$) (tabela 5).

A partição de comprimidos também esteve significativamente associada a um maior número de consultas médicas e a um maior número de comprimidos utilizados, com $p=0,003$ e $p=0,008$, respectivamente (tabela 6). O número médio de condições patológicas não teve associação com a partição ($p=0,1062$) (tabela 6).

A presença de demência esteve significativamente associada à partição de comprimidos, ocorrendo em 34,9% (n=88) dos pacientes com alguma demência e em 23,7% (n=90) daqueles sem demência ($p = 0,0019$). As diferenças quanto ao sexo e a escolaridade não foram estatisticamente significantes nos indivíduos com ($p=0,9203$ e $p=0,7315$, respectivamente) e sem demência ($p=0,5424$ e $p=0,2074$) (tabela 7).

Maior frequência de condições patológicas e o maior número de consultas também foram estatisticamente associados à partição de comprimidos nos indivíduos com demência, com $p=0,008$ e $p=0,019$, respectivamente (tabela 8).

Tabela 5 - Associação dos aspectos sócio-demográficos com a partição de comprimidos

Variáveis	Indivíduos				Valor de p^1 (parte x não parte)
	Total	Parte Comprimidos n (%)	Não Parte Comprimidos n (%)		
Total Geral	632	178 (28,2)	454 (71,8)		
Sexo					
Masculino	197	59 (29,9)	138 (70,1)		0,5021
Feminino	435	119 (27,4)	316 (72,6)		
Faixa Etária					
Menos de 60 anos	23	6 (26,1)	17 (73,9)		0,0207
60 a 80 anos	388	96 (24,7)	292 (75,3)		
Mais de 80 anos	221	74 (33,5)	147 (66,5)		
Escolaridade					
Sem estudo	93	29 (31,2)	64 (68,8)		0,5148
Até 4 anos	181	46 (25,4)	135 (74,6)		
4 a 8 anos	75	18 (24,0)	57 (76,0)		
Acima de 8 anos	78	25 (32,1)	53 (67,9)		
Não consta no prontuário	205	60 (29,3)	145 (70,7)		

Nota¹: teste estatístico utilizado qui-quadrado

Tabela 6 - Associação dos aspectos clínicos com a partição de comprimidos

Variáveis	Indivíduos			Valor de p^1 (parte x não parte)
	Total	Parte Comprimidos	Não Parte Comprimidos	
Número médio de condições patológicas	6,0	6,3	5,9	0,1062
Número médio de consultas	2,0	2,2	1,9	0,0031
Número médio de medicamentos (última consulta)	5,4	5,8	5,3	0,0087

Nota¹: teste estatístico utilizado Mann-Whitney

Tabela 7 – Associação dos aspectos sócio-demográficos com a partição de comprimidos, em relação à população dividida entre os grupos com e sem diagnóstico de alguma síndrome demencial

Variáveis	Com síndromes demenciais				Sem síndromes demenciais				Valor de p^1 (parte x não parte)
	Total	Parte Comprimidos n (%)	Não Parte Comprimidos n (%)	Valor de p^1 (parte x não parte)	Total	Parte Comprimidos n (%)	Não Parte Comprimidos n (%)	Valor de p^1 (parte x não parte)	
Total Geral	252	88 (34,9)	164 (65,1)		380	90 (23,7)	290 (76,3)		
Sexo									
Masculino	84	30 (35,7)	54 (64,3)	0,8516	113	29 (25,7)	84 (74,3)	0,5547	
Feminino	168	58 (34,5)	110 (65,5)		267	61 (22,8)	206 (77,2)		
Faixa Etária									
Menos de 60 anos	9	5 (55,5)	4 (45,5)	0,0039	14	1 (7,1)	13 (92,9)	0,7746	
60 a 80 anos	122	31 (25,4)	91 (74,6)		266	65 (24,4)	201 (75,6)		
Mais de 80 anos	121	52 (43,0)	69 (57,0)		100	23 (23,0)	77 (77,0)		
Escolaridade									
Sem estudo	39	15 (38,5)	24 (61,5)	0,7315	54	14 (25,9)	40 (74,1)	0,2045	
Até 4 anos	92	27 (29,3)	65 (70,7)		89	19 (21,3)	70 (78,7)		
4 a 8 anos	33	11 (33,3)	22 (66,7)		42	7 (16,7)	35 (83,3)		
Acima de 8 anos	42	12 (28,6)	30 (71,4)		36	13 (36,1)	23 (63,9)		
Não consta no prontuário	46	23 (50,0)	23 (50,0)		159	37 (23,3)	122 (76,7)		

Nota¹: teste estatístico utilizado qui-quadrado

Tabela 8 – Associação dos aspectos clínicos com a partição de comprimidos, em relação à população dividida entre os grupos com e sem diagnóstico de alguma síndrome demencial

Variáveis	Com síndromes demenciais				Sem síndromes demenciais			
	Total	Parte Comprimidos	Não Parte Comprimidos	Valor de p^1 (<i>parte x não parte</i>)	Total	Parte Comprimidos	Não Parte Comprimidos	Valor de p^1 (<i>parte x não parte</i>)
Número médio de condições patológicas	6,0	6,5	5,7	0,0083	6,1	6,1	6,0	0,9628
Número médio de consultas	2,0	2,2	1,8	0,0191	2,0	2,2	1,9	0,0646
Número médio de medicamentos (última consulta)	5,3	5,8	5,0	0,2218	5,5	5,8	5,5	0,2218

Nota1: teste estatístico utilizado Mann-Whitney

4.3.2 Análise da partição de medicamentos psicotrópicos

Os psicotrópicos foram utilizados por 497 indivíduos (tabela 4) e, desse total, 22,5% (n=112) faziam partição desses medicamentos. A partição de comprimidos foi significativamente mais frequente entre os pacientes que utilizavam psicotrópicos comparado aos que partiam outras classes terapêuticas (11,1%, n=15), com $p=0,003$.

A presença de demência esteve significativamente mais associada à partição de psicotrópicos (27,4%, n=64) do que a ausência de demência (18,3%, n=48), com $p=0,015$.

Os resultados seguintes levaram em consideração o consumo dos psicotrópicos e não mais a quantidade de indivíduos, como descrito até o momento. Os psicotrópicos utilizados pela população, considerando-se todas as consultas realizadas e eliminando-se as repetições das prescrições em mais de um atendimento para o mesmo indivíduo, totalizaram 1052 fármacos (tabela 9). Destes, 12,3% (n=129) foram partidos em algum momento ao longo do ano de 2012. Nove indivíduos partiram mais de um tipo de psicotrópico, razão pela qual o número de psicotrópicos partidos é superior ao total de indivíduos que em algum momento partiram esse tipo de fármaco.

A classe terapêutica que apresentou mais comprimidos partidos foi a dos antipsicóticos (23,9%, n=33), seguido de outras classes de psicotrópicos (18,7%, n=23) e dos antidepressivos (12,3%, n=64) (tabela 8). As demais classes foram desconsideradas nas análises, em virtude dos valores das respectivas amostras serem muito pequenos. A diferença de partição entre antidepressivos e antipsicóticos foi estatisticamente significativa ($p<0,001$). Os antipsicóticos também foram os mais partidos dentre os indivíduos com diagnóstico de alguma síndrome demencial (78,8%, n=26) e dentre os 2 subgrupos de demência especificados no estudo (tabela 9).

Tabela 9 - Associação entre a partição de medicamentos psicotrópicos utilizados e o diagnóstico de síndromes demenciais (n=1052)

Classes terapêuticas de medicamentos psicotrópicos	Psicotrópicos utilizados n (%)	Psicotrópicos partidos				
		Total n (%)	Síndromes demenciais			Outras condições patológicas n (%)
			Total n (%)	Alzheimer n (%)	não-Alzheimer n (%)	
Total utilizado	1052 (100,0%)	129 (12,3%)	73 (56,6%)	38 (29,5%)	35 (27,1%)	56 (43,4%)
Antidepressivo	519 (49,3%)	64 (12,3%)	38 (59,4%)	21 (32,8%)	17 (26,6%)	26 (40,6%)
Antipsicótico	138 (13,1%)	33 (23,9%)	26 (78,8%)	13 (39,4%)	13 (39,4%)	7 (21,2%)
Antiepiléptico	86 (8,2%)	6 (7,0%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	4 (66,7%)
Inibidores de acetilcolinesterase	120 (11,4%)	2 (1,7%)	2 (100,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	-
Antagonista de NMDA	66 (6,3%)	1 (1,5%)	1 (100,0%)	-	1 (100,0%)	-
Outras classes	123 (11,7%)	23 (18,7%)	4 (17,4%)	1 (4,3%)	3 (13,0%)	19 (82,6%)

Nota 1: O percentual de psicotrópicos utilizados refere-se ao total desses fármacos que foram utilizados ao longo de 2012, eliminando-se as duplicatas em mais de um atendimento do mesmo indivíduo

Nota 2: O percentual de psicotrópicos partidos no total refere-se à proporção da partição em relação ao total de psicotrópicos utilizados

O antidepressivo proporcionalmente mais partido foi a mirtazapina (28,8%, n=17), seguido da trazodona (21,5%, n=20) (figura 2).

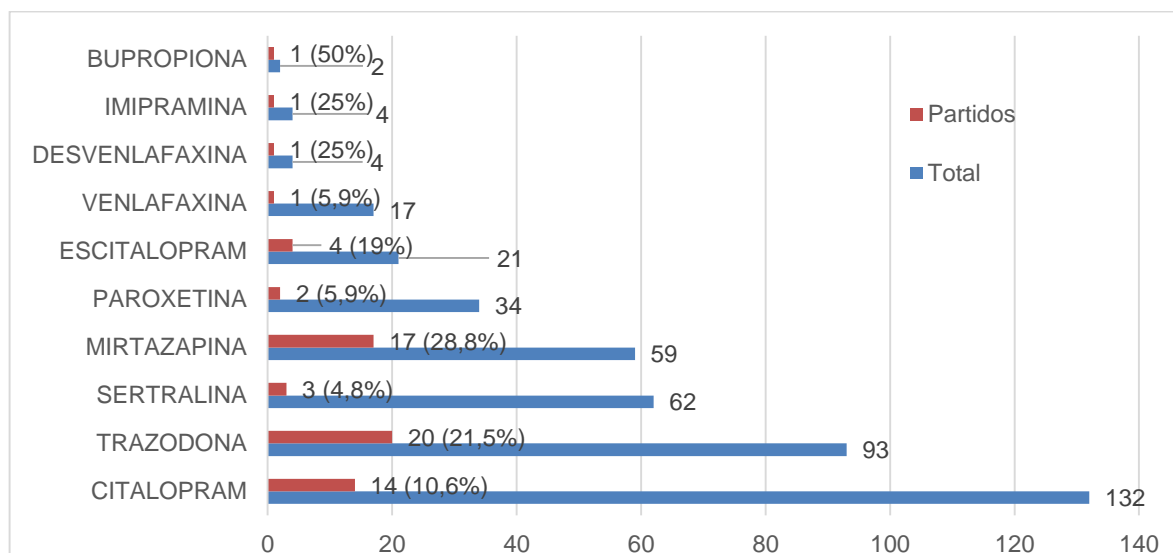


Figura 2 - Frequência da partição dos antidepressivos

A risperidona foi o antipsicótico significativamente mais partido (44,2%, n=19), seguido da olanzapina (38,5%, n=5), haloperidol (18,8%, n=3), quetiapina (8,3%, n=4) e clozapina (8,3%, n=2) (figura 3).

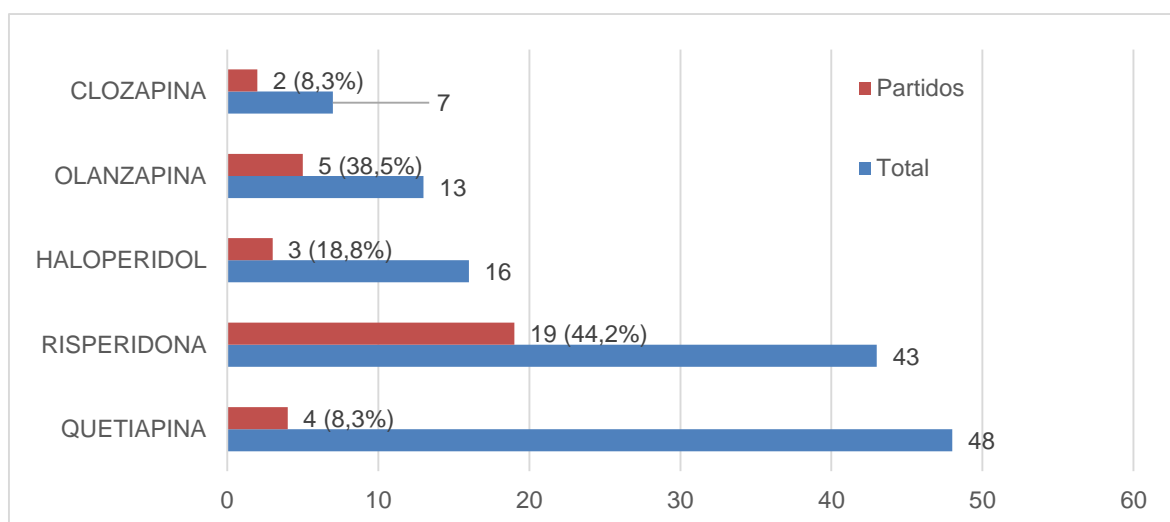


Figura 3 - Frequência da partição dos antipsicóticos

Os antiepilépticos partidos foram a carbamazepina (14,8%, n=4), oxcarbazepina (12,5%, n=1) e a primidona (25%, n=1), no entanto, devido ao pequeno número de amostras, não foram feitas análises adicionais. O mesmo ocorreu para os

inibidores de acetilcolinesterase (donepezila, 3,3%, n=2) e antagonista de NMDA (memantina, 1,5%, n=1).

A tabela 10 evidencia as dosagens dos medicamentos psicotrópicos que foram partidos e as dosagens pretendidas com a partição. A trazodona de 150mg foi o único fármaco utilizado na dosagem 1/3 ou 2/3, ou seja, partido em 3 partes. Os demais foram partidos em 2 partes (1/2 dose).

Tabela 10 - Relação dos medicamentos psicotrópicos partidos, com as dosagens dos comprimidos íntegros e as que se pretendiam atingir após a partição

Medicamento psicotrópico partido	Dose do comprimido íntegro	Dosagens pretendidas com a partição
Antidepressivos		
Bupropiona	150mg	75mg
Citalopram	20mg	10mg
Desvenlafaxina	50mg	25mg
Escitalopram	10mg	5mg
Imipramina	25mg	12,5mg
Mirtazapina	30mg	15mg
Paroxetina	20mg	10mg
Sertralina	50mg	25mg
Trazodona	50mg, 150mg	25mg, 50mg
Venlafaxina	150mg	75mg
Antipsicóticos		
Clozapina	25mg	12,5mg
Haloperidol	5mg	2,5mg
Olanzapina	5mg (n=1), 10mg (n=4)	2,5mg, 5mg
Quetiapina	25mg (n=2), 100mg (n=2)	12,5mg, 50mg
Risperidona	1mg	0,5mg
Antiepilépticos		
Carbamazepina	200mg	100mg
Oxcarbazepina	600mg	300mg
Primidona	100mg	50mg
Inibidores de acetilcolinesterase		
Donepezila	5mg, 10mg	2,5mg, 5mg
Antagonista de NMDA		
Memantina	10mg	5mg

4.3.2.1 Interações medicamentosas

Os indivíduos que partiam medicamentos psicotrópicos (n=112) também estavam sujeitos a ocorrência de algum tipo de interação medicamentosa, o que foi observado em 19 (16,9%) indivíduos. Desses, 17 (15,2%) apresentaram interação farmacodinâmica, classificada como sinergismo de efeito adverso, e 4 (3,6%), interação farmacocinética, classificada como antagonismo de ação farmacológica. Considerando-se apenas os indivíduos com diagnóstico de demência que partiam psicotrópicos (n=64), 14 (21,9%) apresentavam algum tipo de interação medicamentosa em potencial, sendo 12 (18,8%) com interações farmacodinâmicas (sinergismo de efeito adverso) e 4 (6,3%), farmacocinéticas (antagonismo de ação farmacológica). Salieta-se que 2 indivíduos apresentaram tanto interações farmacodinâmicas quanto farmacocinéticas.

As interações farmacodinâmicas (sinergismo de efeito adverso) ocorreram entre medicamentos antipsicóticos e inibidores de acetilcolinesterase. As interações farmacocinéticas identificadas foram relacionadas à indução do metabolismo hepático e da glicoproteína P. A carbamazepina induziu as enzimas do citocromo P450 (CYP 450), diminuindo a concentração sérica da sertralina, diazepam e olanzapina. O fenobarbital induziu a atividade da glicoproteína P, provocando o efluxo de risperidona para fora da célula, diminuindo, assim, a eficácia desse fármaco.

4.3.2.2 Disponibilidade das apresentações dos medicamentos psicotrópicos nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição dos comprimidos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) e à venda no comércio

Do total dos 20 medicamentos psicotrópicos partidos encontrados nesse estudo, apenas 45% estão acessíveis para a população no Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2013 (tabela 11). Considerando-se as dosagens-alvo da partição de cada fármaco, somente 16,7% dos psicotrópicos partidos teriam apresentações disponíveis na rede pública, considerando-se os comprimidos (olanzapina 5mg e donepezila 5mg) e os medicamentos em formas farmacêuticas líquidas (haloperidol e carbamazepina), que

também poderiam ter a dosagem adaptada para se atingir a dosagem-alvo da partição.

Os mesmos medicamentos descritos na RENAME constam na relação de medicamentos padronizados para a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), atualizada em janeiro de 2014, acrescentando-se apenas a imipramina 25mg (comprimido, cápsula ou drágea). A oxcarbazepina consta na relação de medicamentos de média complexidade padronizados para a SES/DF (também atualizada em janeiro de 2014), na forma farmacêutica líquida oral (suspensão).

As apresentações dos medicamentos psicotrópicos que foram partidos estão todas disponíveis para venda no comércio. Considerando-se as dosagens-alvo que se pretendiam atingir com a partição, 45,8% (n=11) delas estão disponíveis comercialmente, além de opções de 4 fármacos em formas farmacêuticas líquidas, o que elevaria o percentual para 62,5% (tabela 12).

A forma farmacêutica predominante à venda no comércio é o comprimido revestido, sendo que 45% (n=9) dos medicamentos em questão têm exclusivamente essa opção de formulação. Os psicotrópicos que foram proporcionalmente mais partidos no estudo (risperidona e mirtazapina) encontram-se disponíveis nas dosagens-alvo à venda no comércio (tabela 12).

Tabela 11 - Relação dos medicamentos controlados que foram partidos no estudo e que constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2013 e identificação dos que estão disponíveis nas dosagens que se pretendiam atingir após a partição

Medicamentos psicotrópicos partidos	RENAME 2013		Dosagem após a partição
	Dosagem	Forma farmacêutica	
Antidepressivos			
Bupropiona	150mg	Comprimido	Não
Antipsicóticos			
Clozapina	25mg, 100mg	Comprimido	Sim
Haloperidol	1mg, 5mg	Comprimido	Não
	2mg/mL	Solução oral	Sim
	5mg/mL, 50mg/mL	Solução injetável	Não
Olanzapina	5mg, 10mg	Comprimido	Sim
Quetiapina	25mg, 100mg, 200mg, 300mg	Comprimido	Não
Risperidona	1mg, 2mg, 3mg	Comprimido	Não
Antiepilépticos			
Carbamazepina	200mg, 400mg	Comprimido	Não
	20mg/mL	Suspensão oral	Sim
Primidona	100mg, 250mg	Comprimido	Não
Inibidor de acetilcolinesterase			
Donepezila	5mg, 10mg	Comprimido	Sim

Tabela 6 - Relação das formas farmacêuticas e dosagens dos medicamentos controlados que foram partidos no estudo e que estão disponíveis à venda no comércio

Medicamento	Formas farmacêuticas	Dosagens disponíveis à venda no comércio
Antidepressivos		
Bupropiona	Comprimido revestido de liberação prolongada	150mg
Citalopram	Comprimido	20mg
	Comprimido revestido de liberação prolongada	20mg, 40mg
Desvenlafaxina	Comprimido revestido de liberação prolongada	50mg, 100mg
Escitalopram	Comprimido revestido	10mg, 15mg, 20mg
	Solução oral	10mg/mL, 20mg/mL
Imipramina	Comprimido revestido (drágea)	10mg, 25mg
	Cápsula gelatinosa dura	75mg, 150mg
Mirtazapina	Comprimido	15mg, 30mg, 45mg
	Comprimido revestido	30mg, 45mg
	Comprimido orodispersível	15mg, 30mg, 45mg
Paroxetina	Comprimido revestido	10mg, 12,5mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 40mg
Sertralina	Comprimido revestido	25mg, 50mg, 75mg, 100mg
Trazodona	Comprimido revestido	50mg, 100mg
	Comprimido revestido de liberação controlada	150mg
Venlafaxina	Comprimido	37,5mg, 75mg, 150mg
	Cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada	37,5mg, 75mg, 150mg

Continua

Conclusão

Medicamento	Formas farmacêuticas	Dosagens disponíveis à venda no comércio
Antipsicóticos		
Clozapina	Comprimido	25mg, 100mg
Haloperidol	Comprimido	1mg, 5mg
	Solução oral	2mg/mL
Olanzapina	Solução injetável	5mg/mL, 50mg/mL
	Comprimido	2,5mg, 5mg, 10mg
	Comprimido revestido	2,5mg, 5mg, 10mg
	Comprimido orodispersível	5mg, 10mg
Quetiapina	Solução injetável	10mg
	Comprimido revestido	25mg, 100mg, 200mg, 300mg
	Comprimido revestido de liberação prolongada	50mg, 200mg, 300mg
Risperidona	Comprimido revestido	0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg
	Solução oral	1mg/mL
	Suspensão injetável de liberação prolongada	25mg, 37,5mg, 50mg
Antiepilépticos		
Carbamazepina	Comprimido	200mg, 400mg
	Comprimido revestido de desintegração lenta	200mg, 400mg
	Suspensão oral	20mg/mL
Oxcarbazepina	Comprimido revestido	300mg, 600mg
	Suspensão oral	60mg/mL
Primidona	Comprimido	100mg, 250mg
Inibidores de acetilcolinesterase		
Donepezila	Comprimido revestido	5mg, 10mg
Antagonista de NMDA		
Memantina	Comprimido revestido	10mg

5 DISCUSSÃO

Esse estudo, realizado em uma amostra de indivíduos acompanhados em um Centro especializado no atendimento à pessoa com demência, observou que aproximadamente um terço desta população (n=178, 28,2%) partia comprimidos, e que quase um quarto das pessoas (n=112, 22,5%) partia psicotrópicos. Esse procedimento foi significativamente mais frequente entre aqueles com demência, ocorrendo em 1/3 deles, sobretudo no que se refere aos medicamentos psicotrópicos.

Alguns estudos com diferentes metodologias avaliaram a frequência de partição dos comprimidos e identificaram que a frequência de partição variou entre 25% a 67,2% (51-57). Não existem estudos na literatura com o mesmo perfil populacional, relacionando idosos com demência em atendimento ambulatorial e a partição de comprimidos. No entanto, duas pesquisas avaliaram a frequência da partição em uma amostra de pessoas idosas. Estudo canadense com internos de um centro de internação geriátrica, observou uma frequência de 35,5% de idosos que recebiam pelo menos um comprimido partido (52). Outro estudo canadense avaliou a frequência de partição de diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 50mg) em coortes de idosos, encontrando uma frequência 26,8% (56).

O resultado deste estudo identificou uma frequência de partição de 28,2%, sendo as possíveis razões para isso a indisponibilidade de uma dosagem menor dos fármacos utilizados e a redução do custo com a aquisição dos medicamentos. Outros estudos sobre partição de medicamentos identificaram os motivos para a partição de comprimidos, dentre eles um estudo canadense e dois alemães. O estudo canadense prospectivo que avaliou a partição de comprimidos em um centro de internação geriátrica identificou que, entre os fármacos partidos, 68,3% eram porque não tinham sido fabricadas doses menores dos medicamentos; 12,2% porque, apesar de existirem doses menores, a dosagem-alvo não era fabricada; 9,8% não eram cobertos pelo programa do governo canadense que subsidia o custo com medicamentos para idosos; 4,8% por restrições no formulário hospitalar e 4,8% por conveniência e economia financeira (52). Estudo alemão identificou como possíveis causas de partição os ajustes de dosagem necessários para os fármacos com faixa terapêutica estreita, a indisponibilidade de dosagens menores e a economia financeira (54). Estudo observacional identificou como motivo para partição a prescrição médica do

medicamento partido, a facilitação da deglutição, a modificação da dose, a diminuição de custo financeiro e outras razões não especificadas (57). No que diz respeito à diminuição dos gastos com a aquisição dos medicamentos, estudos de farmacoeconomia mostram que a partição de comprimidos de doses mais altas é uma ferramenta útil para se reduzir os custos da farmacoterapia (55, 58-60).

Poucas pesquisas têm se dedicado a mensurar o real impacto clínico da partição. Três estudos avaliaram o impacto da partição das estatinas (que são fármacos indicados para o tratamento de dislipidemia) (20) sobre o perfil lipídico dos indivíduos, mostrando que a partição teve efeito, no mínimo, tão efetivo quanto o do uso de comprimidos inteiros (61-63). Outro estudo avaliou a influência da partição de lisinopril sobre a pressão arterial dos indivíduos, não observando nenhuma variação pressórica em função da partição (64). Não foram encontrados estudos sobre a dosagem sérica dos fármacos após a partição, a fim de avaliar se houve alteração na biodisponibilidade.

Estudos experimentais sobre a temática da partição de comprimidos foram publicados na literatura, com análises sobre perdas e variações de pesos dos comprimidos após a partição (29-33, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 45, 46, 65, 66), alterações na concentração (teor) do princípio ativo (29, 30, 33, 34, 41, 67), estabilidade da formulação após a partição (34, 36), possíveis alterações no perfil de dissolução dos comprimidos partidos (33, 36, 40), outros parâmetros farmacotécnicos (friabilidade, dureza, desintegração) (68) e diferenças que podem ocorrer de acordo com o método de partição adotado (com as mãos, cortadores de comprimidos ou facas de cozinha) (32, 34, 37, 41, 42, 44, 48). Os resultados dos estudos quanto às perdas e variações de peso dos meio-comprimidos e de teor dos princípios ativos são variáveis e dependem de cada fármaco e da metodologia adotada. Um estudo realizado com comprimidos de 14 medicamentos diferentes e utilizando a metodologia da *European Pharmacopeia* (EP) (define que o comprimido falha no teste de uniformidade de peso caso mais de uma amostra individual fique fora da faixa de 85% a 115% do peso médio ou se qualquer amostra individual exceder o limite entre 75% a 125%, também do peso médio), concluiu que apenas 1 dos fármacos (atorvastatina 20mg) passou no teste de pesagem (39). Em contrapartida, uma pesquisa com 12 medicamentos diferentes com metodologia da *U.S. Pharmacopeia* (USP) (similar à metodologia da EP, define que o comprimido falha no teste de uniformidade de peso caso mais de uma amostra individual fique fora da faixa de 85% a 115% do peso médio e o desvio-

padrão excede 6%) encontrou variação de peso em apenas 33% das amostras (rofecoxibe, lisinopril e sinvastatina) (43). De forma geral, as variações de teor de princípio ativo acompanharam as variações de peso. No que se refere à estabilidade após a partição, nos estudos encontrados foram estudados comprimidos de gabapentina e levotiroxina, não sendo encontradas alterações de estabilidade, em comparação com os comprimidos inteiros (34, 36). Em estudos avaliando o perfil de dissolução utilizando a metodologia da USP, dois relataram que não houve alteração no perfil de dissolução (gabapentina e levotiroxina) (34, 36) e um relatou uma variação no perfil de dissolução do tartarato de metoprolol (dissolução mais acentuada em comparação ao comprimido inteiro) (40). Estudo com comprimidos de lisinopril e lisinopril+hidroclorotiazida mostrou que a friabilidade, dureza e a desintegração não foram afetados com a partição (68). Quanto ao método de partição, o menos recomendado por todos os estudos com essa temática foi o uso da faca de cozinha, que foi o que apresentou maiores perdas/variações de peso dos meio-comprimidos; as alterações com o uso de cortadores de comprimidos ou a quebra manual do comprimido foram variáveis entre si, dependendo do tipo de dispositivo utilizado e a precisão e habilidade da pessoa que realizou o procedimento (32, 34, 37, 41, 42, 44, 48).

Algumas variáveis farmacotécnicas estão relacionadas às alterações que foram encontradas nos estudos experimentais. A presença de sulcos nos comprimidos foi identificada como um dos fatores que influenciam positivamente a precisão do procedimento, salientando-se que o fato do comprimido ser sulcado não é uma garantia de que a formulação possa ser partida (31, 45, 46). O formato do comprimido é outra uma variável que pode influenciar na partição, pois comprimidos com forma ovalada são mais difíceis de serem partidos (31). Os excipientes utilizados também foram analisados em alguns estudos e identificados como uma variável importante a ser considerada, pois o tipo de diluente, agregante e desintegrante pode afetar a eficácia da partição dos comprimidos (33, 34, 46).

A frequência de uso de psicotrópicos observada neste estudo (n=497, 78,6%) se deve muito provavelmente à maior frequência de transtornos comportamentais observados nessa população de indivíduos com demência (69, 70). No que tange à frequência aumentada de partição de psicotrópicos (n=112, 22,5%), é possível que esteja relacionada à faixa terapêutica desses fármacos, que só pôde ser alcançada em doses intermediárias. O manejo clínico da dose, sobretudo de psicotrópicos, é

importante para minimizar as reações adversas medicamentosas e garantir o efeito terapêutico (71). Estudo canadense com idosos de um centro de internação geriátrica identificou os psicotrópicos como a classe terapêutica de medicamentos mais partida (36,3% dos fármacos partidos) (52). Além disso, estudos de farmacoeconomia evidenciam que a partição de comprimidos é um procedimento que diminui o custo com a aquisição de medicamentos, conforme citado anteriormente. Uma pesquisa farmacoeconômica realizada nos Estados Unidos, envolvendo sertralina, paroxetina, nefazodona, venlafaxina, fluvoxamina, mirtazapina e citalopram, mostrou que a partição desses antidepressivos poderia levar a uma diminuição anual de 30% nos gastos com esses fármacos, sobretudo no caso da sertralina, paroxetina e citalopram (58). Este pode ser outro fator que faz com a partição de comprimidos seja uma opção para pessoas de menor poder aquisitivo, já que se trata de um atendimento público.

Estudos sobre a partição de psicotrópicos são escassos. Dentre as pesquisas experimentais, foram encontrados 8 estudos que analisaram a partição de alguns psicotrópicos. Os estudos envolvendo citalopram (35, 43), donepezila (66), lorazepam (30), paroxetina (43, 66, 67), risperidona (66), sertralina (43, 66, 67) e trazodona (66) não encontraram perdas ou variações de peso desses comprimidos partidos que excedessem os parâmetros da USP ou da EP; já os estudos com fenobarbital (31, 45), gabapentina (36) e venlafaxina (66) obtiveram variações fora dos limites aceitos. Ou seja, quase um terço dos psicotrópicos avaliados falharam nos testes de uniformidade do peso dos meio-comprimidos. Apenas a gabapentina foi avaliada quanto a possíveis alterações no perfil de dissolução e estabilidade após a partição, sendo aprovada em ambos os testes (36). Diante dessa limitada variedade de estudos envolvendo fármacos psicotrópicos e dos fatores que podem influenciar o êxito na partição dos comprimidos, como já citado anteriormente, não é possível extrapolar esses resultados para todos os psicotrópicos, no sentido de afirmar que, ao partir um comprimido, serão obtidas duas metades com uniformidade de dosagem em ambas as partes e com estabilidade suficiente. Com isso, pequenas alterações de concentração do princípio ativo poderiam ocasionar falha na resposta terapêutica ou efeitos adversos importantes (71).

Não foram encontrados estudos que associassem a presença do diagnóstico de demência e frequência de partição de fármacos. Os estudos envolvendo a população idosa (52, 56) não especificam os indivíduos com demências, não sendo possível fazer uma comparação com os dados obtidos neste estudo, que foi uma

frequência de partição de comprimidos de 35,1% dentre os indivíduos com alguma síndrome demencial. Estudo norte-americano identificou que 25% da risperidona foi partida no tratamento de indivíduos com esquizofrenia (51). Uma possível explicação para a significativa partição de comprimidos em pessoas com demência é que esses indivíduos apresentam mais transtornos comportamentais, levando à utilização de antipsicóticos, que são fármacos muito sensíveis a variações de dosagens (72). É possível também que dificuldades na deglutição, comum entre esses pacientes, colaborem para uma maior frequência de partição (73, 74), sendo esses possíveis motivos decisões próprias dos prescritor, até pelo fato de se tratar de medicamentos sujeitos a controle especial.

Não foi observada associação de partição de comprimidos com sexo e escolaridade. Por outro lado, alguns estudos encontraram uma maior frequência de partição de medicamentos em mulheres. Estudo canadense retrospectivo da partição de estatinas identificou que as mulheres são 23% mais propensas a partição de comprimidos do que os homens (28). De forma similar, outra pesquisa canadense sobre partição de estatinas mostrou que a partição era 26% mais provável de ocorrer em pessoas do sexo feminino (53). Uma vez que a maioria dos sujeitos da amostra são idosos e que muitos deles são portadores de demência, é possível que a partição seja feita por terceiros (cuidadores e familiares), dado esse que não foi possível analisar neste estudo. Além disso, em alguns estudos experimentais que obtiveram resultados negativos em relação à uniformidade de peso e ao teor de princípio ativo dos meio-comprimidos, a partição foi realizada por técnicos ou profissionais da área de saúde (31, 32, 42, 44, 66), o que sugere que a precisão da partição não depende apenas da destreza e habilidade da pessoa que realizará o procedimento, mas de outros fatores, como a farmacotécnica da formulação e o métodos adotado para a partição, como comentado anteriormente.

Em relação à faixa etária, as pessoas com mais de 80 anos foram significativamente as que mais partiram comprimidos (33,5%, $p=0,0207$). Neste estudo, a associação entre idade maior que 80 anos e partição de comprimidos manteve-se significativa entre pacientes com demência. É possível que pacientes mais idosos e, conseqüentemente, com quadros demenciais mais graves possam apresentar mais transtornos comportamentais e, com isso, utilizar-se mais da partição de psicotrópicos, como comentado acima. Essa observação torna-se de extrema importância na prática clínica, diante da fragilidade clínica desses indivíduos, do déficit

cognitivo e das comorbidades associadas. Alguns estudos fazem menção à faixa etária dos indivíduos que partem medicamentos, variando de 61 a 67 anos (28, 55, 57, 61). No entanto, tais pesquisas não eram restritas a pessoas atendidas em serviços de geriatria, como o caso deste estudo, não sendo possível fazer uma comparação dos dados. Contudo, pode-se observar que, dentre as populações, de forma geral, os indivíduos com idades mais avançadas são os que mais partem os medicamentos.

Observou-se que o número de consultas esteve associado à partição dos medicamentos, tanto na população total quanto nos indivíduos com demência. É possível que um maior número de consultas seja necessário em pacientes com maior comprometimento clínico e, com isso, ajustes de dosagens. Conseqüentemente, um maior número de consultas pode estar relacionado a um maior número de medicamentos e, com isso, uma maior chance de partir os comprimidos, a fim de se atingir a dose terapêutica ideal para o indivíduo. Estudo norte-americano em indivíduos com esquizofrenia observou que ao sugerir a partição de risperidona, houve um aumento significativo ($p < 0,001$) do número de consultas ambulatoriais no segmento (51). O autor sugere que perdas de comprimidos no ato da partição ou dificuldades de entender o procedimento corretamente acabam levando o indivíduo a voltar mais vezes ao centro de saúde (51).

A partição de comprimidos foi significativamente mais associada ao número de medicamentos consumidos (média de 5,8 medicamentos, $p = 0,0087$). Alguns estudos sobre partição de medicamentos indicam um consumo médio de 6 a 6,6 medicamentos por indivíduo nas populações estudadas (54, 55, 57). É possível que a probabilidade de se usar mais medicamentos (devido ao número de doenças) aumente a chance de se partir algum deles. Considerando que boa parte da amostra era de pessoas com demência, que eram os que mais partiam comprimidos, essa associação pode estar relacionada a este fato. Essa relação pode ser corroborada com o fato das pessoas com demência e que partem comprimidos apresentarem número médio de condições patológicas maior que aqueles sem demência.

Na amostra, o número de condições patológicas não apresentou relação significativa com a partição de comprimidos. Entretanto, no grupo com síndromes demenciais, a média de condições patológicas era significativamente maior entre aqueles que partiam comprimidos (média de 6,5), não sendo encontrada explicação para tal associação.

Os resultados deste estudo mostraram que as duas classes de psicotr3picos mais partidas foram os antidepressivos e os antipsic3ticos, que foram tamb3m as mais utilizadas pela popula33o. Para os antidepressivos, essa alta frequ3ncia pode ser explicada pela indica33o cl3nica dos f3rmacos, usados n3o apenas para os sintomas da depress3o maior, mas tamb3m para o dist3rbio do sono (trazodona) (75) e agita33o (citalopram e escitalopram) em indiv3duos com dem3ncia (76, 77). No caso dos antipsic3ticos, a elevada preval3ncia dos sintomas neuropsiqui3tricos, como agita33o e agressividade (78) leva a um maior consumo dessa classe terap3utica.

Al3m das poss3veis altera33es decorrentes das parti33es comentadas acima, as pessoas com dem3ncia t3m uma maior probabilidade de consumir diversos medicamentos ao mesmo tempo (polifarm3cia quantitativa) (14) e, desta forma, existe a possibilidade de intera33es medicamentosas (farmacodin3micas e/ou farmacocin3ticas) que reduzam concentra33o s3rica e, conseq3entemente, a efetividade dos f3rmacos partidos. Neste trabalho, as intera33es que diminuem a biodisponibilidade dos medicamentos partidos ocorreram em 16,9% (n=19) das pessoas que partiam psicotr3picos. Considerando-se os indiv3duos com dem3ncia que partiram psicotr3picos, as intera33es ocorreram em quase um quarto dos indiv3duos (21,8%, n=14), corroborando com a ideia inicial de que pessoas com dem3ncia consomem mais medicamentos psicotr3picos.

As intera33es foram principalmente farmacodin3micas, entre inibidores de acetilcolinesterase e medicamentos com atividade anticolin3rgica como antipsic3ticos, justamente os medicamentos utilizados nesse perfil de indiv3duos para o controle comportamental. No entanto, estas s3o rea33es adversas potenciais, cabendo ao prescritor em cada consulta observar a resposta cl3nica do tratamento e fazer o ajuste de dose adequado (79). Quanto 3s intera33es farmacocin3ticas, observou-se uma diminui33o da efetividade dos medicamentos partidos ao n3vel do CYP450, por indu33o do metabolismo dos medicamentos.

A indisponibilidade das apresenta33es de doses alternativas no servi33o p3blico e comercialmente pode estar relacionada 3 frequ3ncia da parti33o de comprimidos. Para essa an3lise, fez-se necess3rio o levantamento das apresenta33es dispon3veis no SUS e 3 venda no com3rcio. Algumas dosagens-alvo que se pretendiam atingir com a parti33o dos comprimidos n3o s3o comercializadas no Brasil (ou simplesmente ainda n3o existem) e, com isso, n3o t3m como ser adaptadas a outras apresenta33es.

A lista da RENAME contém poucas apresentações disponíveis dos psicotrópicos que foram partidos neste estudo (16,7%), principalmente no caso dos antidepressivos, em que só consta a bupropiona, que geralmente é utilizada em terapias anti-tabagismo (80). No caso dos antipsicóticos, que foi a classe terapêutica mais partida, apesar de todos estarem na RENAME, nem todos possuem apresentações disponíveis com as dosagens-alvo, tendo apenas a olanzapina 5mg e a quetiapina 25mg poderiam ser fornecidas pela rede pública.

A forma farmacêutica líquida é uma opção que evitaria a partição, no entanto, dentre os antipsicóticos, apenas o haloperidol consta na RENAME e poderia ser prescrito dessa forma, ao invés de se indicar a partição do comprimido de 5mg. Apesar da apresentação da risperidona em solução oral ser disponível comercialmente, ela não consta na RENAME. Considerando que no resultado obtido neste estudo a risperidona 1mg foi o medicamento proporcionalmente mais partido na amostra (n=19, 44,2%), e, com isso, a dosagem-alvo seria a de 0,5mg, a qual está disponível comercialmente nesta apresentação apenas por um fabricante (Janssen-Cilag®), o que dificulta sua aquisição no comércio. A solução oral é muito mais cara (acima de R\$50, segundo o catálogo de medicamentos da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico – ABCFARMA), dificultando o acesso das pessoas com menos condições financeiras a esta forma farmacêutica. Uma solução viável seria a inclusão de uma dessas duas apresentações na lista da RENAME, para que as pessoas tenham acesso a esse fármaco pela rede pública em uma dosagem correta e segura.

A donepezila está disponível na dosagem de 5mg, evitando-se, assim, a partição da apresentação de 10mg. A memantina não consta na RENAME e só existe comercialmente na apresentação de 10mg, no entanto a bula do medicamento informa expressamente que é permitida a partição do comprimido, sendo, inclusive, indicada a utilização da dosagem 5mg no manejo da dose das três primeiras semanas de tratamento (81).

Um fator a ser considerado com a partição dos medicamentos é o tipo de formulação que os comprimidos são feitos. Os resultados mostraram que 9 (45%) dos 20 psicotrópicos partidos são comprimidos revestidos ou cápsulas de liberação prolongada. Alguns revestimentos de comprimidos servem para proteger o princípio ativo da ação dos ácidos gástricos e promover a liberação do fármaco no intestino, para serem absorvidos em um meio com pH mais alcalino (47). Com isso, o ato da partição desses comprimidos faz com que se perca parte desse revestimento, estando

o fármaco sujeito a ação dos ácidos gástricos, levando a uma diminuição da absorção intestinal e, conseqüentemente, menor biodisponibilidade (47). Outro tipo de revestimento aumenta o tempo de desintegração do comprimido dentro do trato gastrointestinal, promovendo uma liberação prolongada do princípio ativo e, com isso, obtendo-se um pico de absorção diferenciado (47). A partição dessa formulação poderia levar a uma liberação mais rápida do fármaco, fazendo com que se atinja o pico de absorção mais rápido, alterando o estado de equilíbrio dinâmico do medicamento no organismo (47). Como não foi possível ter acesso ao tipo de revestimento dos comprimidos partidos, não há como fazer análises farmacotécnicas de alteração da farmacocinética.

As conseqüências farmacocinéticas da partição de comprimidos ainda são uma incógnita, tendo em vista que ainda existem poucos estudos nessa vertente, seja por limitações metodológicas, seja por desinteresse da indústria. Como não foram encontrados estudos experimentais a respeito do perfil de absorção dos medicamentos psicotrópicos partidos descritos neste estudo, não é possível recomendar a partição de comprimidos como prática clínica e ter segurança sobre a prática da partição desses fármacos. No caso de comprimidos com revestimentos, deve ser analisada a função da farmacotécnica do mesmo (estética, alteração do perfil de liberação ou proteção do princípio ativo). A partição poderia ser feita apenas em comprimidos com revestimento estético. Mesmo os trabalhos sobre uniformidade de teor de princípio ativo das metades dos comprimidos são escassos e não poderiam embasar uma conclusão sobre a eficácia desses medicamentos após a partição.

Uma limitação deste estudo foi o fato da análise ter utilizado dados secundários por meio de consulta em prontuários. Não foi possível obter dados suficientes sobre a variável de escolaridade da população em um terço dos prontuários consultados. A utilização de dados secundários também está sujeita a falta de padronização no preenchimento das informações, dados que podem ter sido omitidos, dificuldade em interpretar os dados lançados devido a letras ilegíveis, podendo levar a perdas de informações importantes.

A consulta aos prontuários também está sujeita a problemas administrativos que acabaram levando à exclusão de 151 indivíduos da pesquisa. Os prontuários também não fornecem informações quanto ao horário de consumo dos medicamentos ou se são utilizados com algum alimento, informações estas fundamentais para se fazer uma análise sobre interações farmacocinéticas ao nível de absorção dos

fármacos partidos. Além disso, detalhes importantes sobre o ato da partição, como a forma que é realizada, não constam nos prontuários médicos, essas informações só poderiam ser levantadas por meio da aplicação de questionários aos sujeitos de pesquisa ou seus respectivos cuidadores.

Esse estudo possui limitada validade externa, tendo em vista tratar-se de uma amostra de pacientes predominantemente idosos e com demência.

6 CONCLUSÃO

- A partição de medicamentos psicotrópicos nos indivíduos atendidos no centro de referência ao atendimento da pessoa idosa deste estudo ocorreu em quase um quarto dos indivíduos, sendo que, naqueles com demência, a frequência foi de quase um terço da população. A prática de partição de comprimidos deve ser adotada com cautela, pois não há critérios que garantam a dose do princípio ativo após a partição, bem como de conservação dos medicamentos partidos, inclusive por parte das indústrias farmacêuticas.
- Os medicamentos psicotrópicos foram utilizados pela maioria dos indivíduos do estudo, sobretudo naqueles com diagnóstico de demência, sendo os antidepressivos e os antipsicóticos as classes terapêuticas mais utilizadas, fato este diretamente relacionado com o perfil da população em estudo.
- A idade foi um fator associado à partição, observando-se que os indivíduos com mais de 80 anos foram os que mais partiam os medicamentos. Outro fator associado à partição observado neste estudo foi o número de consultas. Houve um aumento proporcional entre o número de consultas e o número de comprimidos partidos, isto é, quanto mais consultas, maior a quantidade de comprimidos partidos.
- Os psicotrópicos mais partidos em ambos os grupos (com e sem síndrome demencial) foram os antidepressivos e os antipsicóticos.
- A partição dos comprimidos objetivou a redução da dose dos psicotrópicos pela metade e terça parte. A redução pela metade ocorreu nos antidepressivos (mirtazapina e a trazodona) e nos antipsicóticos (risperidona e olanzapina) e terça parte do antidepressivo trazodona.
- As interações medicamentosas observadas entre os psicotrópicos foram farmacodinâmicas, classificadas como sinergismo de efeito adverso, e farmacocinéticas, classificadas como antagonismo de ação farmacológica (indução da CYP450 e Glicoproteína P).
- Dentre os medicamentos psicotrópicos que foram partidos, foi possível observar que poucos estão disponíveis na RENAME, concluindo-se que

a risperidona nas apresentações de 0,5mg e/ou na forma farmacêutica líquida seriam opções viáveis a serem incluídas na listagem, a fim de se evitar a partição da apresentação de 1mg. Além disso, cerca de metade das doses que se pretendiam atingir com a partição dos medicamentos estão disponíveis para venda no comércio.

- Para pesquisas futuras sugerem-se a aplicação de questionários aos médicos prescritores com questionamentos a respeito da recomendação da partição de comprimidos. Além disso, pesquisas experimentais que avaliem a farmacotécnica dos medicamentos psicotrópicos partidos identificados nesse estudo (sobretudo os antipsicóticos e a mirtazapina) e estudos de biodisponibilidade dos fármacos partidos, comparando-se com a farmacocinética da utilização do comprimido íntegro.

REFERÊNCIAS

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population ageing 2013. New York: United Nations; 2013. ST/ESA/SER.A/348.
2. World Health Organization. Active ageing: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2002. 59 p.
3. Brasil. Lei nº 10.4741, de 1º de outubro de 2003 Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá providências. Diário Oficial da União 3 out. 2003 [acesso em 15/09/2014]. Disponível em:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.741.htm
4. National Institute on Aging, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, World Health Organization. Global health and aging. Washington, DC; 2011. NIH Publication nº 11-7737.
5. World Health Organization. World health statistics 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. 177 p.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.
7. Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP. Physiological features of aging persons. Arch Surg. 2003;138(10):1068-76.
8. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009;374(9696):1196-208.
9. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Rio de Janeiro (RJ): IBGE; 2010. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios.
10. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization; 2012. 102 p.
11. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63-75.e2.

12. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009. 93 p.
13. Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG. Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am.* 2011;34(2):275-94, vii.
14. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Kusano LT, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saude Publica.* 2007;41(6):1049-53.
15. Brunton LL, editor. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro (RJ): McGraw-Hill Interamericana; 2006.
16. KA B. Drug interaction: the new standard for drugs and herbal interactions. 2nd ed. Barueri (SP): editora Manole; 2006.
17. Pergolizzi JV, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Ben-Joseph R, Ohsfeldt R, Summers KH. Economic impact of potential drug-drug interactions among osteoarthritis patients taking opioids. *Pain Pract.* 2012;12(1):33-44.
18. World Health Organization. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. Geneva: World Health Organization; 2009. xi, 69 p.
19. World Health Organization. Management of Substance Dependence Team. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva: World Health Organization; 2003. 264 p.
20. Golan DE, Tashjian AH Jr, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia. 3a ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2014.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. *Diário Oficial da União* 24 set 2010; 184:Seção 1:673. Anexo.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, volume 2. 2a ed. Brasília (DF): Editora MS; 2013.
23. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.* 2013;24(3):358-69.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Perguntas Frequentes. Medicamentos. Partição de comprimido [acesso em 4 ago 2014]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Perguntas+Frequentes/Medicamentos/2d88e58040506f38a8e4a889c90d54b4>

25. Marriott JL NR. Splitting tablets. *Australian Prescriber*. 2002;25(6):3.
26. Tablet splitting. *JAMA*. 2014;311(5):521.
27. Cohen CI, Cohen SI. Potential cost savings from pill splitting of newer psychotropic medications. *Psychiatr Serv*. 2000;51(4):527-9.
28. Dormuth CR, Schneeweiss S, Brookhart AM, et al. Frequency and predictors of tablet splitting in statin prescriptions: a population-based analysis. *Open Med*. 2008;2(3):e74-82.
29. Pouplin T, Phuong PN, Toi PV, Nguyen Pouplin J, Farrar J. Isoniazid, pyrazinamide and rifampicin content variation in split fixed-dose combination tablets. *PLoS One*. 2014;9(7):e102047.
30. 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.
31. 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.
32. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*. 2011;67(1):26-32.
33. Zhao N, Zidan A, Tawakkul M, Sayeed VA, Khan M. Tablet splitting: Product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets. *Int J Pharm*. 2010;401(1-2):25-31.
34. 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 PharmSciTech*. 2010;11(3):1359-67.
35. 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.
36. Volpe 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;350(1-2):65-9.
37. Peek BT, Al-Achi A, Coombs SJ. Accuracy of tablet splitting by elderly patients. *JAMA*. 2002;288(4):451-2.
38. Boggie DT, DeLattre ML, Schaefer MG, Morreale AP, Plowman BK. Accuracy of splitting unscored valdecoxib tablets. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(14):1482-3.

39. Zaid AN, Ghosh AA. Compliance of scored tablet halves produced by Palestinian Pharmaceutical Companies with the new European Pharmacopoeia requirements. *Arch Pharm Res.* 2011;34(7):1183-9.
40. Vranić E, Uzunović A. Influence of splitting on dissolution properties of metoprolol tablets. *Bosn J Basic Med Sci.* 2009;9(3):245-9.
41. Vranić E, Uzunović A. Influence of tablet splitting on content uniformity of lisinopril/hydrochlorthiazide tablets. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007;7(4):328-34.
42. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2004;44(5):583-6.
43. Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(5):401-7.
44. 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.
45. Elliott I, Mayxay M, Yeuchaixong 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.
46. Gupta A, Hunt RL, Khan MA. Influence of tablet characteristics on weight variability and weight loss in split tablets. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(24):2326, 8.
47. Gennaro AR. *Remington: a ciência e a prática da farmácia.* 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
48. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Is splitting tablets dangerous? *Nurs Times.* 2011;107(8):23.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). *Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos.* Brasília: Anvisa; 2011.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União* 31 dez 1998; Seção I.

51. Weissman EM, Dellenbaugh C. Impact of splitting risperidone tablets on medication adherence and on clinical outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2007;58(2):201-6.
52. Fischbach MS, Gold JL, Lee M, Dergal JM, Litner GM, Rochon PA. Pill-splitting in a long-term care facility. *CMAJ.* 2001;164(6):785-6.
53. Polinski JM, Schneeweiss S, Maclure M, Marshall B, Ramsden S, Dormuth C. Time series evaluation of an intervention to increase statin tablet splitting by general practitioners. *Clin Ther.* 2011;33(2):235-43.
54. 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.
55. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(24):2542-5.
56. Rochon PA, Anderson GM, Tu JV, Gurwitz JH, Clark JP, Shear NH, et al. Age- and gender-related use of low-dose drug therapy: the need to manufacture low-dose therapy and evaluate the minimum effective dose. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(8):954-9.
57. Quinzler R, Szecsenyi J, Haefeli WE. Tablet splitting: patients and physicians need better support. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(12):1203-4.
58. Cohen CI, Cohen SI. Potential savings from splitting newer antidepressant medications. *CNS Drugs.* 2002;16(5):353-8.
59. Vuchetich PJ, Garis RI, Jorgensen AM. Evaluation of cost savings to a state Medicaid program following a sertraline tablet-splitting program. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2003;43(4):497-502.
60. Miller DP, Furberg CD, Small RH, Millman FM, Ambrosius WT, Harshbarger JS, et al. Controlling prescription drug expenditures: a report of success. *Am J Manag Care.* 2007;13(8):473-80.
61. Gee M, Hasson NK, Hahn T, Ryono R. Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *J Manag Care Pharm.* 2002;8(6):453-8.
62. Parra D, Beckey NP, Raval HS, et al. Effect of splitting simvastatin tablets for control of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1481-3.

63. Duncan MC, Castle SS, Streetman DS. Effect of tablet splitting on serum cholesterol concentrations. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):205-9.
64. Rindone JP. Evaluation of tablet-splitting in patients taking lisinopril for hypertension. *J Clin Outcomes Manage*. 2000;7(4):3.
65. McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193-7.
66. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(2):200-5.
67. Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(2):195-9.
68. Vranić E, Uzunović A. Comparison of some physical parameters of whole and scored lisinopril and lisinopril/hydrochlorothiazide tablets. *Bosn J Basic Med Sci*. 2008;8(4):391-5.
69. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C, et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):212-9.
70. Robinson L, Hutchings D, Corner L, et al. A systematic literature review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to prevent wandering in dementia and evaluation of the ethical implications and acceptability of their use. *Health Technol Assess*. 2006;10(26):iii, ix-108.
71. Naranjo CA, Herrmann N, Mittmann N, Bremner KE. Recent advances in geriatric psychopharmacology. *Drugs Aging*. 1995;7(3):184-202.
72. McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University Portland; 2010.
73. Easterling CS, Robbins E. Dementia and dysphagia. *Geriatr Nurs*. 2008;29(4):275-85.
74. Suh MK, Kim H, Na DL. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(2):178-84.
75. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):44-9.
76. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of

- behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(11):942-52.
77. Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(9):1515-9.
78. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(2):170-7.
79. Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Antipsychotic polypharmacy among a nationwide sample of community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(4):1223-8.
80. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD000031.
81. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário eletrônico [acesso em 24 set 2014]. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp2014

ANEXO – RELAÇÃO DOS MEDICAMENTOS INCLUÍDOS NAS DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS DE PSICOTRÓPICOS

Os antipsicóticos são: amissulprida, aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clorprotixeno, clotiapina, clozapina, dibenzepina, dixirazina, droperidol, flufenazina, flupentixol, haloperidol, levomepromazina, loxapina, mepazina, mesoridazina, metopromazina, moperona, olanzapina, oxipertina, paliperidona, penfluridol, periciazina, pimozida, pipamperona, pipotiazina, promazina, propiomazina, protipendil, quetiapina, risperidona, sulpirida, sultoprida, tiaprida, tioproperazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoroperazina, trifluperidol, ziprazidona, zotepina e zuclopentixol.

Os inibidores de acetilcolinesterase são: donepezila, galantamina, rivastigmina e tacrina. O único antagonista de NMDA é a memantina.

Os antidepressivos são: agomelatina, amantadina, amitriptilina, amoxapina, bupropiona, butriptilina, citalopram, clomipramina, dapoxetina, desipramina, desvenlafaxina, dimetacrina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fenelzina, feniprazina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, imipraminóxido, iproclozida, isocarboxazida, maprotilina, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nialamida, nomifensina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, paroxetina, perfenazina, protriptilina, reboxetina, selegilina, sertralina, tianeptina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina e venlafaxina.

Os antiepiléticos são: ácido valpróico, beclamida, carbamazepina, divalproato de sódio, etossuximida, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, valproato sódico e vigabatrina.

APÊNDICE

Comprovante de submissão do artigo científico na revista “Journal of Clinical Psychopharmacology”:

The screenshot shows the Editorial Manager interface for the Journal of Clinical Psychopharmacology. The user is logged in as 'flaviomsc@gmail.com' with the role of 'Author'. The page displays 'Submissions Being Processed for Author Flávio Mascarenhas, Master's degree student'. There is one submission listed in a table.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Current Status
Action Links		Tablet splitting of psychotropic drugs for patients with dementia: a pharmacoepidemiological study	Oct 14, 2014	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu