

Elaborado por

Alder Hey Children's 
NHS Foundation Trust

 LIVERPOOL
JOHN MOORES
UNIVERSITY

Liverpool Women's 
NHS Foundation Trust

M
O
D
R
I
C



Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças

Manipulation of Drugs Required in Children

Um Guia para Profissionais de Saúde
Traduzido por Elisangela da Costa Lima

Apoio


OBSEQUIUM
Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos



Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças

Um Guia para Profissionais de Saúde

Alder Hey Children's 
NHS Foundation Trust



Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças

Um Guia para Profissionais de Saúde

Tradução: Elisangela da Costa Lima

Primeira publicação: Agosto de 2013

Revisão: Abril de 2017

São Paulo

2019

Ficha Técnica

Organizadores da versão em inglês: Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool Women's NHS Foundation Trust, Liverpool John Moores University

Tradução: Elisangela da Costa Lima

Apoio Institucional no Brasil: Observium/FF/UFRJ e SBRAFH:

Coordenação editorial: Observium/FF/UFRJ

Revisão de texto: Paula Pimenta

Projeto gráfico e diagramação: Liana de Oliveira Costa / SBRAFH

M278

Manipulação de medicamentos necessários para crianças: um guia para profissionais de saúde. / Catrin Barker (org.)...[et al.]; tradução: Elisangela da Costa Lima. São Paulo: Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, 2018.

xvi, 74p. ; 23 cm.

Tradução de: Manipulation of drugs required in children (MODRIC): a guide for health professionals.

ISBN- :

1. Medicamentos. 2. Pediatria. 3. Farmacotécnica. I. Barker, Catrin. II. Alder Hey Children's NHS Foundation Trust. III. Liverpool Women's NHS Foundation Trust. IV. Liverpool John Moores University. V. Título.

CDD: 615.1

CDU: 615

24.04.19

Catálogo na publicação: Aline Barreto Barcelos – CRB 7/5818

Estas diretrizes foram desenvolvidas como pesquisa independente encomendada pelo Programa Britânico de Pesquisa em Saúde, Pesquisa para Benefícios ao Paciente (RfPB) (Número de referência de doação PB- PG-0807-13260). As opiniões expressas são as dos autores e não necessariamente as do Sistema de Saúde Britânico (National Health Service - NHS), do Instituto Britânico de Pesquisa em Saúde (National Institute for Health Research – NIHR) ou do Departamento de Saúde.

Estas diretrizes foram originalmente redigidas em inglês. Os autores da versão original permitiram sua tradução para o português e cederam os direitos de publicação ao Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos (OBSERVIUM / UFRJ) em cooperação com a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), responsável pela edição brasileira. Embora a tradução tenha sido realizada por um especialista na área de Farmácia, os autores da versão original não são responsáveis pela exatidão das informações e por perdas ou danos resultantes do uso desta versão em português.

Manipulação de Medicamentos Necessários em Crianças. © Observium / UFRJ, Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, 2018. Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-SemDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)

O documento original está disponível em:

<https://alderhey.nhs.uk/application/files/5014/9935/2778/MODRIC-GUIDELINES.pdf>

Contato: catrin.barker@alderhey.nhs.uk

A tradução das diretrizes foi realizada por Elisangela da Costa Lima a partir da colaboração em pesquisa junto a Unidade de Pesquisa em Medicamentos Pediátricos (Paediatric Medicines Research Unit – PMRU). A PMRU é uma colaboração entre Alder Hey Children’s Hospital, o Liverpool Women’s NHS Foundation Trust, a University of Liverpool, a Liverpool John Moores University e a University of Central Lancashire (<https://alderhey.nhs.uk/research/paediatric-medicines-research-unit>)

Elisangela da Costa Lima é Doutora em Saúde Pública, Pesquisadora do Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos, Professora da Faculdade de Farmácia (Universidade Federal do Rio de Janeiro) e realizou estágio pós doutoral na PMRU em 2017.

APOIO

Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde

Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica em Pediatria do Ministério da Saúde

SUMÁRIO EXECUTIVO	11
Contexto	11
Público-alvo	11
Desenvolvimento do Guia	12
Definição de Manipulação	12
Guia	12
Resumo das Recomendações	13
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Definição de manipulação	15
1.2 Contexto	16
1.3 Pergunta clínica	17
1.4 Objetivos das diretrizes (ver apêndice 1):	17
1.5 Pacientes para os quais estas diretrizes poderão ser aplicadas	18
1.6 Usuários do guia	18
1.7 Aplicando o julgamento clínico	18
1.8 Desenvolvimento do guia	20
1.9 Formato do guia	20
2 FORMAS FARMACÊUTICAS	21
2.1 Avaliação da qualidade	21
2.2 Comprimidos	23
2.2.1 Evidências da revisão sistemática	23
2.2.1.1 Resultados do peso e/ou do conteúdo dos medicamentos	23
2.2.2 Evidências dos questionários	37
2.2.3 Evidências do estudo observacional	40
2.2.4 Evidências que fundamentaram as recomendações - comprimidos	40
2.2.5 Recomendações para comprimidos	42

2.3 Cápsulas	53
2.3.1 Evidências da revisão sistemática	53
2.3.2 Evidências dos questionários	53
2.3.3 Evidências do estudo observacional	54
2.3.4 Evidências que fundamentaram as recomendações – cápsulas	55
2.3.5 Recomendações da cápsula	55
2.4 Sachês	55
2.4.1 Evidências da revisão sistemática	55
2.4.2 Evidências dos questionários	56
2.4.3 Evidências do estudo observacional	56
2.4.4 Evidências que fundamentaram as recomendações – sachês	57
2.4.5 Recomendações sobre manipulação de sachês	57
2.5 Líquidos para a administração oral	57
2.5.1 Evidências gerais	57
2.5.2 Recomendações para a administração de líquidos orais	58
2.6 Soluções para nebulização	58
2.6.1 Evidências em revisões sistemáticas	58
2.6.2 Evidências dos questionários	58
2.6.3 Evidências do estudo observacional	59
2.6.4 Evidências que fundamentaram as recomendações - soluções para nebulização	59
2.6.5 Recomendações para a manipulação da solução de nebulização	59
2.7 Injeções intravenosas	60
2.7.1 Evidências da revisão sistemática	60
2.7.2 Evidências do questionário	60

2.7.3 Evidências do estudo observacional	61
2.7.4 Evidências que fundamentaram as recomendações - injeções intravenosas	61
2.7.5 Recomendações para injeções intravenosas	62
2.8 Injeções para a administração subcutânea	63
2.8.1 Evidências gerais	63
2.8.2 Recomendações de injeção subcutânea	63
2.9 Adesivos transdérmicos	64
2.9.1 Evidências da revisão sistemática	64
2.9.2 Evidências do questionário	64
2.9.3 Evidências do estudo observacional	65
2.9.4 Evidências que fundamentaram as recomendações - adesivos transdérmicos	65
2.9.5 Recomendações do adesivo transdérmico	66
2.10. Supositórios	66
2.10.1. Evidências da revisão sistemática	66
2.10.2 Evidências dos questionários	66
2.10.3 Evidências do estudo observacional	67
2.10.4 Evidências que fundamentaram as recomendações - supositórios	68
2.10.5 Recomendações de supositório	68
2.11 Enemas	69
2.11.1 Evidências da revisão sistemática	69
2.11.2 Evidências do questionário	69
2.11.3 Evidências do estudo observacional	69
2.11.4 Evidências que fundamentaram as recomendações - enemas	70
2.11.5 Recomendações para a manipulação de enemas	70

3	RECOMENDAÇÕES FINAIS	71
3.1	Recomenda-se à Indústria Farmacêutica que	71
3.2	Recomenda-se às agências reguladoras que	71
3.3	Recomenda-se aos hospitais e organizações similares que	72
3.4	Recomenda-se pesquisas futuras que	72
4	REFERÊNCIAS	73
4.1	Referências que forneceram apoio para o estudo	78
4.2	Referências que forneceram apoio para o estudo: apresentações em eventos	79
5	APÊNDICES	81
	Apêndice 1: Escopo da diretriz (projeto 2010)	81
	Apêndice 2: Grupo formado para o desenvolvimento das diretrizes	82
	Apêndice 3: Fontes úteis para consulta	84
	Apêndice 4: Pontos de riscos técnicos e clínicos a considerar	86

Manipulação de medicamentos para administração de doses apropriadas e reprodutíveis para pacientes pediátricos em situações de indisponibilidade de formulações adequadas: diretriz para profissionais de saúde.

CONTEXTO

A falta de formulações autorizadas, comercialmente disponíveis e adequadas à idade dificulta a administração de medicamentos a bebês e crianças. Muitas formulações farmacêuticas são desenvolvidas para adultos e uma proporção da dose disponível nestas formulações pode ser necessária para a administração a pacientes pediátricos. Isso pode levar à manipulação do medicamento no local de atendimento, visando atender a dose prescrita. No entanto, pouco se sabe sobre os riscos potenciais para o manipulador, para o paciente ou para manutenção da efetividade do produto. Em 2007, foi introduzida uma nova regulação para impulsionar o desenvolvimento de medicamentos adequados para crianças na Europa, contudo, serão necessários alguns anos até que os benefícios desta legislação sejam observados. Mesmo onde as formulações apropriadas para a idade são comercializadas, a necessidade de manipulação provavelmente permanecerá, uma vez que o desenvolvimento de medicamentos geralmente não leva em conta aspectos como a preferência do paciente. O desenvolvimento deste guia foi baseado em uma série de estudos realizados como parte de um projeto de pesquisa britânico denominado MODRIC (Manipulation of Drugs Required in Children - Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças) .

PÚBLICO-ALVO

Este guia foi elaborado para profissionais de saúde que trabalham em hospitais do Reino Unido no cuidado de pacientes neonatais e pediátricos. Considerando o interesse deste documento para profissionais de saúde que atuam em hospitais brasileiros no mesmo contexto explicitado, empreendeu-se a tradução das diretrizes para divulgação no Brasil a partir da cooperação entre o Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos da Faculdade de Farmácia do Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil) e a coordenação do grupo de pesquisa MODRIC.

DESENVOLVIMENTO DO GUIA

O grupo responsável pelo desenvolvimento destas diretrizes, composto por profissionais de saúde, pesquisadores, acadêmicos, especialistas em formulações farmacêuticas, profissionais do controle de qualidade de medicamentos e representante dos pais (vide lista de autores no apêndice), revisaram as evidências obtidas para a construção do presente documento.

DEFINIÇÃO DE MANIPULAÇÃO

Neste documento, uma manipulação é entendida como a alteração física da forma farmacêutica de um medicamento com o objetivo de extrair e administrar a proporção necessária relativa a dose prescrita¹. Não se inclui aqui, portanto, a manipulação de um medicamento com a única finalidade de facilitar a administração.

Exemplos de tipos de manipulação incluem:

Comprimidos: divisão, quebra ou corte para administração de um segmento, trituração para administração de uma proporção de pó, dispersão em líquido para administração de uma parte.

Adesivos transdérmicos: corte do adesivo ou aplicação do adesivo com uma parte coberta.

GUIA

Este guia apresenta as evidências disponíveis sobre a manipulação de medicamentos para alcance da dose proporcional à necessária e visa descrever intervenções que possam evitar a necessidade de manipulação de medicamentos. Quando a manipulação é considerada necessária, este

¹ Nota do tradutor: A manipulação referida neste guia, também descrita com os termos ‘transformação de formas farmacêuticas’ ou ‘compounding’ em português e inglês (no Brasil e em países de língua inglesa como EUA e Austrália), deve ser entendida como o ‘preparo extemporâneo de formas farmacêuticas comercialmente disponíveis’. Como referência, cabe citar ainda o documento da agência reguladora americana (Food & Drug Administration – FDA) disponível em <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm339764.htm#outsourcing>

guia visa proporcionar orientações acessíveis sobre a obtenção de doses específicas a partir da transformação bem como fornecer orientação para evitar a transformação (quando possível).

Este guia reconhece o risco que pode estar associado às manipulações (transformação de formas farmacêuticas) e destaca que recomendações devem ser buscadas antes de se realizar qualquer manipulação.

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES

Recomendações para profissionais de saúde antes de realizar qualquer manipulação:

1. Evite realizar a transformação de formas farmacêuticas sempre que possível.
 - a. Procure formas farmacêuticas adequadas à idade e capacidade do paciente:
 - Use a forma farmacêutica adequada, quando disponível.
 - Devem ser usados produtos licenciados sempre que possível, mas pode ser necessário obter formulações especiais não licenciadas ou medicamentos importados.
 - b. Consulte o prescritor:
 - Verifique se a modificação do intervalo entre as doses é aplicável ao produto e à condição do paciente (alterar a dose dentro deste intervalo pode evitar a necessidade de manipulação).
 - Considere arredondar a dose para uma apresentação disponível ou volume mensurável conveniente, se apropriado.
 - Considere o uso de uma apresentação alternativa (se a apresentação for destinada a uma via de administração diferente, confirme se a dose deve ser ajustada e se os excipientes são seguros).
 - Considere o uso de um medicamento alternativo dentro da mesma classe terapêutica com uma apresentação apropriada para uso. O prescritor e/ou o farmacêutico deverão determinar se isso poderá ser feito com segurança.

2. Não faça a transformação de formas farmacêuticas de medicamentos com um índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina, varfarina).
3. Nunca manipule medicamentos perigosos, por exemplo medicamentos citotóxicos, fora de um ambiente controlado (capela de segurança biológica).
4. Não manipule formas farmacêuticas de liberação controlada ou modificada, a menos que informações específicas do fabricante ou farmacêutico permitam a manipulação.
5. Se uma transformação for considerada necessária, informações adicionais podem ser necessárias para garantir que isso seja realizado de forma segura e com a maior precisão possível. Consulte diretrizes, políticas locais/hospitalares antes de realizar qualquer manipulação.
6. Se for o caso, consulte um farmacêutico para obter mais informações.
7. Se uma manipulação for considerada necessária, isso deve ser realizado imediatamente antes da administração:
 - a. Os efeitos de um produto manipulado podem ser diferentes dos descritos para o produto não manipulado. É recomendado o monitoramento cuidadoso do paciente, especialmente após a administração da primeira dose.
- 8) Certifique-se de que todo equipamento utilizado para a manipulação e transformação de formas farmacêuticas sejam mantidos de acordo com as recomendações e políticas hospitalares/locais.
- 9) Use a seringa de tamanho apropriado para o volume de solução a ser medido.
- 10) Em alguns casos, a falta de administração de qualquer medicamento ao paciente pode ser mais prejudicial do que a administração de uma dose que tenha sido manipulada sem evidências de suporte.

1.1. DEFINIÇÃO DE MANIPULAÇÃO

A manipulação — alteração física da forma farmacêutica de um fármaco com a finalidade de extrair e administrar a proporção necessária da dose de medicamento — pode ser aplicada à diferentes formas farmacêuticas. Exemplos dos tipos de manipulação estão descritos na tabela a seguir.

Forma Farmacêutica	Tipos de Manipulação
Comprimido	Divisão, quebra ou corte de um segmento para administração; Trituração para administração de uma proporção de pó; Dispersão em líquido para administração de uma parte.
Cápsula	Abertura, dispersão em líquido para administração de uma proporção do líquido; Abertura e administração de parte do pó.
Sachê	Abertura, dispersão em líquido para administração de uma proporção do mesmo; Abertura e administração de parte do pó.
Solução para nebulização	Administração de proporção do volume da solução para administração; Diluição e administração de proporção.
Injeção intravenosa	Diluição da solução reconstituída ou pronta para permitir a medida de uma dose menor para administração; Remoção de volume da solução intravenosa (IV) e adição de solução estéril contendo o fármaco (para obtenção de concentração precisa para infusão); Adição do fármaco a bolsa de infusão e posterior remoção de menor porção com menor dose para infusão.
Supositório	Corte ou divisão para administração de um segmento.
Enema	Administração de parte da unidade ou sachê (com descarte da sobra); Remoção de parte do conteúdo para administração da quantidade restante.
Adesivo Transdérmico	Corte e aplicação de porção; Cobertura de parte do adesivo antes da aplicação na pele.

1.2 CONTEXTO

A indústria farmacêutica investe recursos financeiros e um tempo considerável no desenvolvimento de produtos para o uso preciso e apropriado de fármacos. A legislação europeia, por exemplo, estabeleceu normas para estimular o desenvolvimento de medicamentos devidamente formulados e licenciados para crianças através de um sistema de requisitos e incentivos¹. Simultaneamente, a Organização Mundial de Saúde [<http://www.who.int/childmedicines/en/>] liderou uma campanha global para aumentar a conscientização e acelerar as ações para atender a necessidade de melhor disponibilidade e acesso a medicamentos seguros e específicos para todas as crianças menores de 12 anos.

No entanto, será necessário algum tempo para que a influência da legislação e de campanhas estratégicas sejam percebidas e medicamentos formulados adequadamente para crianças estejam disponíveis. Mesmo quando as formulações apropriadas para a idade são comercializadas, a necessidade de manipulações permanecerá, uma vez que o desenvolvimento de medicamentos não é capaz de levar em conta todas as circunstâncias possíveis da administração de medicamentos.

Atualmente, na prática neonatal e pediátrica, quando ocorre o uso de produtos em termos diferentes do licenciado (“off-label”) ou inexitem formulações adequadas, profissionais de saúde precisam manipular medicamentos para atendimento da dose desejada. Embora esta seja percebida como uma prática estabelecida, a extensão dessa prática e os métodos precisos utilizados para manipular medicamentos não foram definidos. A transformação de formas farmacêuticas para obtenção de uma dose adequada para administração neonatal ou pediátrica pode ocorrer pela falta de produtos disponíveis em forma ou apresentação pediátrica adequada ou porque os pacientes expressam preferência por um tipo de formulação que não está disponível nas alternativas comercializadas. Formas farmacêuticas também podem ser alteradas com o uso de métodos semelhantes nos casos em que a administração da forma farmacêutica sólida está dificultada ou não seja possível.

2 European Union Paediatric Regulation (2007)

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf,
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf,
[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com\(2013\)443_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_en.pdf)]

A base de evidências que apoiem a manipulação de medicamentos para a obtenção das doses prescritas é insuficiente, de forma que não existem diretrizes baseadas em evidências disponíveis sobre a transformação de formas farmacêuticas para administração de doses adequadas na prática clínica neonatal e pediátrica.

O desenvolvimento destas diretrizes se deu como parte do projeto de Manipulação de Medicamentos Necessários em Crianças (Manipulation of Drugs Required in Children - MODRIC). O MODRIC visa estabelecer a natureza, a frequência e o risco da manipulação de fármacos realizadas no local de administração por profissionais de saúde visando a obtenção das doses necessárias para a administração de medicamentos a recém-nascidos e crianças.

1.3 PERGUNTA CLÍNICA

Como os profissionais de saúde podem manipular medicamentos para administração de doses apropriadas e reprodutíveis onde não existe uma forma farmacêutica adequada no local de atendimento?

1.4. OBJETIVOS DAS DIRETRIZES (VER APÊNDICE 1)

Descrever opções disponíveis para que a manipulação de medicamentos seja evitada.

Fornecer orientação acessível e fácil leitura para o fornecimento de doses de medicamentos apropriadas e reprodutíveis a pacientes neonatais e pediátricos, quando não houver nenhum medicamento adequado disponível no local de atendimento e/ou a manipulação for necessária.

Reduzir o risco de problemas para o paciente, para a pessoa que realiza a manipulação, o meio ambiente e quanto a efetividade do produto.

Informar os profissionais de saúde quanto as melhores práticas e o risco potencial associado à manipulação de medicamentos.

Reforçar a conscientização entre os reguladores, os órgãos consultivos

(como a OMS) e a indústria farmacêutica de que ocorrem manipulações e de que estas poderiam ser evitadas se houvesse maior disponibilidade de formulações adequadas para neonatos e crianças.

1.5 PACIENTES PARA OS QUAIS ESTAS DIRETRIZES PODERÃO SER APLICADAS

Pacientes neonatais e pediátricos de hospitais no Reino Unido e no Brasil².

1.6 USUÁRIOS DO GUIA

Profissionais de saúde que trabalham no cuidado neonatal e pediátrico no Reino Unido (versão original publicada em inglês) e no Brasil.

1.7 APLICANDO O JULGAMENTO CLÍNICO

Os profissionais de saúde devem usar seu julgamento, apoiados por diretrizes e outras informações disponíveis, para tomar decisões sobre a manipulação de medicamentos. Estas diretrizes não levaram em conta todas as circunstâncias clínicas e sociais possíveis e devem ser utilizadas tendo-se em mente o interesse pela saúde do paciente. Em caso de dúvida, procure o conselho de um profissional experiente. Esta orientação não é uma recomendação para o uso de produtos em populações ou indicações não licenciadas. Devemos reconhecer que, quando os produtos são utilizados fora dos termos de sua licença, uma responsabilidade maior

³ Nota do tradutor: Considerando o protocolo de construção das diretrizes e as semelhanças entre os medicamentos utilizados e o modelo dos sistemas de saúde britânico e português, entende-se que estas diretrizes podem ser aplicadas por profissionais de saúde no Brasil.

cabe ao prescritor individual e à pessoa responsável pela provisão e administração do produto. Consulte os órgãos profissionais relevantes para a obtenção de mais orientação. Lembre-se de que, em alguns casos, a falta de administração de qualquer medicamento para o paciente pode ser mais prejudicial que a administração de uma dose que tenha sido manipulada sem o apoio de evidências - o balanço do risco para o paciente deve ser levado em consideração.

A palatabilidade e a conformidade podem ser afetadas pela manipulação de produtos para administração oral.

A manipulação de medicamentos biológicos (como insulina, eritropoietina) podem ser mais problemáticos devido a pequenas alterações na formulação, possivelmente tendo efeitos importantes sobre a integridade/função do fármaco ativo. Consulte um farmacêutico se for necessária a manipulação de um medicamento biológico.

Esta diretriz pode ser usada para informar e/ou ajudar o desenvolvimento de uma política/diretriz local.

1.8. DESENVOLVIMENTO DO GUIA

Várias abordagens foram usadas para obtenção ou geração de evidências e informações para o desenvolvimento deste guia, a saber:

- Revisão sistemática de estudos que investigaram os efeitos da manipulação de medicamentos quanto a precisão da dose, a palatabilidade do medicamento, a segurança do usuário e da pessoa que realiza a manipulação, biodisponibilidade e estabilidade do medicamento;
- Estudo observacional sobre manipulações em salas pediátricas selecionadas em um grande hospital pediátrico regional, um hospital geral distrital e uma grande unidade neonatal regional no Reino Unido (ver Apêndice 5 para mais detalhes);
- Revisão quantitativa de todas as prescrições durante um período de 5 dias concluído nas mesmas áreas clínicas explicitadas acima;

- Pesquisa com enfermeiros pediátricos em todo o Reino Unido que incluiu uma avaliação do número e tipo de manipulações de medicamento realizadas pelos participantes da pesquisa anterior (ver Apêndice 6 para mais detalhes);
- Consideração de riscos potenciais.

O trabalho descrito acima foi publicado em outras fontes. Consulte a Seção 4.1 para obter mais detalhes.

Os dados coletados foram analisados, apresentados e discutidos pelo Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (ver a composição no Apêndice 2). Este grupo de orientação incluiu representantes de profissionais de saúde, especialistas em diretrizes, especialistas em formulações, pais e profissionais de controle de qualidade. Um grupo de redação do Comitê Diretor MODRIC (Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças) redigiu a Diretriz inicial e as recomendações. Esses projetos foram discutidos e desenvolvidos pelo grupo de desenvolvimento de diretrizes, que também analisou e concordou com a orientação final e as recomendações. Por fim, um pesquisador brasileiro com experiência no campo da farmácia hospitalar pediátrica traduziu este documento como um dos produtos de colaboração internacional em pesquisa.

Foram pesquisadas quatro bases de dados para a revisão sistemática: International Pharmaceutical Abstracts (IPA), PubMed, CINAHL e EMBASE. As referências citadas pelos artigos incluídos foram também selecionadas. Especialistas da área também foram contatados e solicitados a fornecer detalhes de trabalhos não publicados no campo.

1.9 FORMATO DO GUIA

Esta diretriz resume as evidências de uma revisão sistemática sobre o tema em conjunto com os achados do estudo observacional sobre manipulações de medicamentos na prática neonatal e pediátrica e um questionário de pesquisa administrado a uma amostra de enfermeiras pediátricas em todo o Reino Unido. As evidências foram discutidas pelo grupo de trabalho e as recomendações foram elaboradas, corrigidas e revisadas.

As informações geradas pela revisão sistemática, pesquisa com enfermeiros e estudo observacional estão apresentadas abaixo, juntamente com as recomendações resultantes para cada forma farmacêutica. A qualidade de evidências identificadas na revisão sistemática foi classificada como alta (++), moderada (+) ou baixa (-) conforme tabela abaixo.

Nível de qualidade	Critério
++	Estudos incluídos cujos métodos relatados, resultados e conclusões subsequentes poderiam ser considerados não tendenciosos (com confiança razoável). O processo de manipulação ou transformação do medicamento foi, pelo menos, adequadamente descrito.
+	Estudos incluídos para os quais haviam algumas preocupações sobre os métodos relatados ou relato metodológico insuficiente para permitir uma avaliação adequada.
-	Estudos incluídos para os quais haviam preocupações consideráveis acerca dos métodos relatados ou relato metodológico insuficiente para que fossem avaliados.

2.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Cinquenta estudos — baseados em testes laboratoriais padronizados e limites de aceitação — foram incluídos e avaliados com o uso de critérios de qualidade validados para revisões sistemáticas. Além disso, foram desenvolvidos critérios específicos para este estudo.

As classificações de qualidade e o país de origem dos estudos mencionados estão descritos a seguir:

Ref	Qual	País	Ref	Qual	País
1	+	EUA	26	+	EUA
2	+	Reino Unido	27	+	Bélgica
3	++	EUA	28	-	EUA
4	++	EUA	29	-	Bélgica
5	+	EUA	30	++	Holanda
6	+	EUA	31	++	Arábia Saudita
7	+	EUA	32	++	EUA
8	+	Reino Unido/ França	33	++	EUA
9	++	Palestina	34	+	Austrália
10	+	EUA	35	+	Reino Unido
11	++	Jordânia	36	+	Reino Unido
12	++	Egito	37	-	Suécia
13	+	Bósnia e Herzegovina	38	-	Reino Unido
14	+	Portugal	39	+	Malawi/ EUA
15	+	Belgica / Itália	40	+	EUA
16	+	Suíça/Alemanha	41	+	EUA
17	+	EUA	42	+	EUA
18	+	EUA	43	+	EUA
19	+	EUA	44	+	EUA
20	+	Canadá	45	+	EUA
21	++	Ruanda/Bélgica	46	-	EUA
22	+	Reino Unido	47	-	Holanda
23	+	EUA	48	-	EUA
24	++	EUA	49	++	Austrália
25	+	EUA	50	-	EUA

Ref.: Referência; Qual: qualidade; EUA: Estados Unidos da América

2.2 COMPRIMIDOS

2.2.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Quarenta e nove estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram identificados. Eles envolveram comprimidos que foram esmagados, divididos ou dispersos. Destes, 24 estudos tiveram resultados acerca da avaliação do peso de porções divididas e/ou o conteúdo do fármaco e 10 estudos compararam diferentes métodos de manipulação.

2.2.1.1 RESULTADOS DO PESO E/OU DO CONTEÚDO DOS MEDICAMENTOS

Vinte e quatro estudos avaliaram as características físicas dos comprimidos divididos pela metade. Dezoito investigaram comprimidos partidos utilizando critérios da farmacopeia adaptados para avaliação, incluindo a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), a Farmacopeia Britânica (BP) ou a Farmacopeia Européia (Ph Eur). Quando muitos desses estudos foram realizados, os critérios relevantes da farmacopeia não possuíam especificações para comprimidos subdivididos. As adaptações foram feitas com base nos requisitos para o comprimido inteiro assumindo-se que qualquer fragmento dividido conteria a fração do conteúdo inicial proporcional ao peso do fragmento frente ao peso total do comprimido. A análise dos comprimidos de mercaptopurina mostrou que este era o caso, uma vez que o conteúdo esperado de fragmentos não diferiu significativamente do esperado, considerando as proporções de peso do fragmento/comprimido ^[1]. No entanto, a análise de fragmentos de comprimidos de levodopa ^[2] mostrou uma diferença altamente significativa na variação da porcentagem de conteúdo do fármaco em um quarto do comprimido. A maioria dos estudos não fez uma avaliação de uniformidade da distribuição de medicamentos em fragmentos de comprimidos.

Tabela 1: Estudos que dividiram os comprimidos pela metade e usaram resultados baseados na farmacopeia para o peso e/ou a uniformidade do conteúdo de medicamentos

Medicamento	Sumário dos Resultados	Ref
<p>Mercaptopurina 10 mg não sulcado Mercaptopurina 50 mg sulcado</p>	<p>Comprimidos sulcados e não sulcados partidos não apresentaram divergências de uniformidade do peso especificado.</p>	<p>1</p>
<p>Varfarina sódica 5 mg, formato oblongo, não revestida, sulcado Sinvastatina 80 mg, formato oval, revestida, não sulcado Metoprolol succinato 200 mg, formato oval, revestido, não sulcado. Citalopram 40 mg, formato oblongo, não revestido, sulcado. Metoprolol tartarato 25 mg, formato circular, não revestido, sulcado Lisinopril 40 mg, formato oval, não revestido, não sulcado</p>	<p>No geral, 43/180 (23,9%) dos comprimidos partidos estavam fora da especificação USP quanto ao conteúdo de fármaco [varfarina (36,7%), succinato de metoprolol (33%), lisinopril (33%), citalopram (16,7%), tartarato de metoprolol (13,3%), sinvastatina (10%)].</p> <p>22,2% (20/90) de comprimidos sulcados estavam fora da especificação USP quanto ao conteúdo de fármaco em comparação com 25,6% (23/90) de comprimidos não sulcados.</p> <p>11,1% (10/90) de comprimidos sulcados estavam fora da especificação USP para o peso em comparação com 14,4% (13/90) de comprimidos não sulcados.</p>	<p>3</p>
<p>Paroxetina 20 mg, sulcado em um lado Paroxetina 40 mg, não sulcado Risperidona 2 mg, não sulcado Risperidona 4 mg, não sulcado Sertralina 100 mg, sulcado em um lado</p>	<p>Comprimidos partidos</p> <p>Observou-se cumprimento da especificação de peso da USP: paroxetina 20 mg</p> <p>Não houve cumprimento da especificação de peso da USP: paroxetina 40 mg, risperidona 2 mg, risperidona 4 mg, sertralina 100 mg</p>	<p>5</p>

Medicamento	Sumário dos Resultados	Ref
<p>Atorvastatina 40 mg, formato oval, não sulcado</p> <p>Citalopram 40 mg, formato oval, sulcado</p> <p>Furosemida 40 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Glipizida 10 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Lisinopril 40 mg, formato trapezóide, não sulcado</p> <p>Lovastatina 40 mg, formato octagonal, não sulcado</p> <p>Metoprolol tartarato 50 mg, formato oblongo, sulcado</p> <p>Paroxetina 40 mg formato oval, não sulcado</p> <p>Sertralina 100 mg, formato oblongo, sulcado</p> <p>Sinvastatina 20 mg em formato de escudo, não sulcado</p> <p>Rofecoxibe 25 mg formato redondo esférico, não sulcado</p> <p>Varfarina 5 mg formato redondo sulcado</p>	<p>8/12 produtos reduzidos pela metade passaram no teste de uniformidade de peso USP (adaptado): citalopram, varfarina, furosemida, glipizida, atorvastatina, metoprolol, paroxetina, sertralina. Seis, dentre os oito produtos eram sulcados. A varfarina e a furosemida foram testadas em duas orientações em relação ao cortador.</p> <p>4/12 não foram aprovados no teste de uniformidade USP adaptado: lovastatina e lisinopril (2 orientações utilizadas), rofecoxib, sinvastatina. Todos os 4 produtos eram não-sulcados.</p>	4
<p>Atorvastatina 20 mg, formato oval não plano, não sulcado</p> <p>Atorvastatina 40 mg, formato oval não plano, não sulcado</p> <p>Gliburida 5 mg, formato não oval, não plano, sulcado</p> <p>Hidroclorotiazida 50 mg, formato não oval ou plano, sulcado</p> <p>Hidroclorotiazida 50 mg, formato não oval ou plano, sulcado</p> <p>Hidroclorotiazida 25 mg, formato não oval ou plano, não sulcado</p> <p>Lisinopril 40 mg, formato não oval ou plano, não sulcado</p> <p>Metformina 850 mg, formato não oval ou plano, não sulcado.</p> <p>Paroxetina 40 mg, formato oval, não plano, não sulcado</p> <p>Sertralina 100 mg, formato oval, não plano, não sulcado</p> <p>Sildenafil 50 mg, formato não oval ou plano, não sulcado</p>	<p>Comprimidos partidos</p> <p>Cumpriram a especificação de variação de peso da USP: Lisinopril 40 mg, paroxetina 40 mg, sertralina 100 mg: 1/3 sulcado, 2/3 não sulcados, 2/3 formato oval, 1/3 formato não oval.</p> <p>Não cumpriram a especificação de variação de peso da USP: atorvastatina 20 mg, atorvastatina 40 mg, gliburida 5 mg, hidroclorotiazida 50 mg (ambos produtos), hidroclorotiazida 25 mg, metformina 80 mg, sildenafil 50 mg: 3/8 sulcado, 5/8 não sulcado, 2/8 formato oval e 6/8 formato não-oval.</p>	7

Medicamento	Sumário dos Resultados	Ref
<p>Buspirona 5 mg, formato ovóide-retangular, sulcado</p> <p>Captopril 6,25 mg, em formato de cápsula, sulcado</p> <p>Donepezil 5 mg, formato redondo, não sulcado</p> <p>Doxazosina 0,5 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Doxazosina 2 mg, formato oblongo, sulcado</p> <p>Fluvoxamina 50 mg, formato elíptico, sulcado</p> <p>Glipizida 2,5 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Hidroclorotiazina 12,5 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Metoprolol tartarato 25 mg, em formato de cápsula sulcado</p> <p>Metoprolol tartarato 25 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Metoprolol succinato 50 mg, biconvexo, sulcado, liberação estendida</p> <p>Oxibutinina 2,5 mg, formato redondo, sulcado</p> <p>Paroxetina 10 mg, formato oval modificado, sulcado</p> <p>Risperidona 0,25 mg, formato oblongo, não sulcado</p> <p>Risperidona 1 mg, formato oblongo, não sulcado</p> <p>Sertralina 25 mg, em formato de cápsula, sulcado</p> <p>Sertralina 50 mg, em formato de cápsula, sulcado (A)</p> <p>Sertralina 50 mg, em formato de cápsula, sulcado (B)</p> <p>Trazodona 25 mg, formato redondo, sulcado, (marca 1)</p> <p>Trazodona 25 mg, formato redondo, sulcado (marca 2)</p> <p>Venlafaxina 25 mg, em formato de escudo, sulcado</p> <p>Varfarina 0,5 mg, fomato redondo, sulcado</p>	<p>Comprimidos partidos</p> <p>Cumpriram a especificação de peso da USP: doxazosina 2 mg, fluvoxamina 50 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, succinato de metoprolol 50 mg (liberação prolongada), paroxetina 10 mg, risperidona 0,25 mg, trazodona 25 mg (marca 2). 6/7 sulcados 1/7 não-sulcado.</p> <p>Não cumpriu a especificação de peso da USP: buspirona 5 mg, captopril 6,25 mg, donepezil 5 mg, doxazosina 0,5 mg, glipizida 2,5 mg, metoprolol tartarato 25 mg (ambos), oxibutinina 2,5 mg, risperidona 1 mg, sertralina 25 mg e 50 mg (ambos A e B), trazodona 25 mg (marca 1), venlafaxina 25 mg, varfarina 0,5 mg). 13/15 eram sulcados e 2/15 não sulcados.</p>	<p>6</p>

Medicamento	Sumário dos Resultados	Ref
<p>Nifedipina 10 mg, formato redondo, não sulcado, liberação prolongada</p>	<p>38/40 comprimidos partidos desviaram do percentual de variação permitido (Ph Eur para comprimidos revestidos e não revestidos ≤ 80 mg). Houve ampla variação para metade e um quarto dos pesos dos comprimidos.</p> <p>Comprimidos partidos pela metade e um quarto tiveram perfil de dissolução similar: ambos liberaram o medicamento um pouco mais rápido que os comprimidos inteiros.</p>	8
<p>Todos comprimidos sulcados:</p> <p>Atorvastatina 20 mg, formato oblongo, revestido</p> <p>Atorvastatina 10 mg, formato oblongo, revestido</p> <p>Amlodipina besilato 5 mg, formato oblongo</p> <p>Captopril 25 mg, formato redondo</p> <p>Enalapril maleato 5 mg, formato redondo</p> <p>Atenolol 100 mg, formato redondo</p> <p>Amilorida cloridrato 5 mg, Hidroclorotiazida 50 mg, formato redondo</p> <p>Enalapril maleato 10 mg, formato redondo</p> <p>Losartan 50 mg, formato redondo</p> <p>Amlodipina 5 mg, formato oblongo</p> <p>Enalapril maleato 20 mg, formato redondo</p> <p>Atenolol 100 mg, formato redondo</p> <p>Enalapril maleato 5 mg, formato redondo</p> <p>Propranolol 10 mg, formato redondo</p>	<p>Comprimidos partidos</p> <p>Somente atorvastatina 20 mg formato oblongo, revestido, cumpriu a especificação de peso e uniformidade da Ph Eur de comprimidos sulcados.</p> <p>Todos os demais 13 comprimidos, seguidos pelos fragmentos partidos, tiveram variação fora da faixa de 85-115% de massa média.</p> <p>Apenas 4 comprimidos (atorvastatina 10 mg, formato oblongo, revestido; amlodipina besilato 5 mg, formato oblongo; captopril 25 mg, formato redondo; enalapril maleato 5 mg, formato redondo) não apresentaram fragmentos fora da faixa de 75-125% da massa média após a divisão.</p>	9

Tabela 2: Estudo sobre a comparação de cortadores de comprimidos: peso e uniformidade de conteúdo (segundo a farmacopeia) de comprimidos divididos pela metade e em um quarto

Medicamentos	Sumário dos resultados	Ref
Clonidina 0,1 mg (referência e genérico), sulcado Captopril 12,5 mg, sulcado Amlodipina 5 mg, não sulcado Atenolol 25 mg, não sulcado Sertralina 50 mg, sulcado Carbamazepina 100 mg, sulcado	Primeiro corte (primeira partição): percentual de metades com o peso dentro da especificação da USP $\pm 15\%$ (3 lotes de cada foram usados, variação obtida através da análise destes lotes); Clonidina (referência) 52,5-100%, clonidina (genérico) 47,5 - 70%, captopril 58,3 - 95%, amlodipina 77,5-85,7%, atenolol 62,5-95%, sertralina 100%, carbamazepina 87,5-92,5% Percentual dos comprimidos divididos em um quarto com peso dentro de USP $\pm 15\%$; Clonidina (referência) 43,8-60%, clonidina (genérico) 37,5-45%, captopril 37,5-55% Segundo corte (segunda partição): percentual de comprimidos com o peso dentro da especificação da USP $\pm 15\%$ Clonidina (referência) 85-90%, clonidina (genérico) 30-78,9%, captopril 95-100%, amlodipina 76,9-90,5%, atenolol 27,5-35%, sertralina 90-100%, carbamazepina 60-80% Percentual dos comprimidos divididos em um quarto com peso dentro da USP $\pm 15\%$; Clonidina (referência) 57,5-71,3%, clonidina (genérico) 25,0-48,8%, captopril 26,3-36,1%	10

A presença do sulco não garantiu a subdivisão igual de comprimidos [1,3,4,5,6,7,9,10] (Tabelas 1 e 2). A divisão uniforme foi relacionada à dureza, friabilidade e forma dos comprimidos^[9]. A divisão também esteve relacionada à forma, tamanho e dureza do comprimido e à profundidade do sulco (Tabela 3).

Tabela 3: Estudos relacionados à uniformidade de divisão na forma, tamanho, dureza e profundidade dos sulcos ^[11,12]

Medicamentos	Sumário dos resultados	Ref
Varfarina 5 mg, sulco profundo Digoxina 0,25 mg, sulcado Fenobarbital 30 mg, não sulcado Prednisolona 5 mg, não sulcado	Os comprimidos foram divididos com auxílio de uma faca e as metades resultantes foram pesadas e avaliadas quanto à uniformidade do peso usando o método USP adaptado. A separação de comprimidos de varfarina produz metades de peso uniforme, possivelmente atribuído à dureza e presença de linha de sulco profundo. As frações de comprimidos de digoxina, fenobarbital e comprimidos de prednisolona resultaram em grandes variações de peso.	11
Mirtazapina 30 mg Bromazepam 3 mg Oxcarbazepina 150 mg Sertralina 50 mg Carvedilol 25 mg Bisoprolol fumarato 10 mg Losartan 50 mg Digoxina 0,25 mg Amiodarona HCl 200 mg Metformina HCl 1g Glimepirida 4 mg Montelucaste 10 mg Ibuprofeno 600 mg Celecoxibe 200 mg Meloxicam 15 mg Sildenafil citrate 50 mg	Investigou-se a uniformidade de peso e conteúdo dos comprimidos de 16 medicamentos partidos pela metade com uma faca. A variação da dose excedeu uma especificação da USP para mais de um terço dos comprimidos amostrados de bromazepam, carvedilol, bisoprolol e digoxina. A variação do conteúdo do fármaco nas metades pareceu estar atribuída à variação de peso devido ao fragmento ou perda de pó durante o processo de divisão. O tamanho do comprimido, a forma, a dureza e a presença de sulcos foram variáveis importantes. O estudo forneceu recomendações e árvore de decisão para práticas seguras para a partição de comprimidos para seguimento da prescrição.	12

Dois estudos aplicaram especificações, além das relacionadas com o peso, a comprimidos inteiros e a comprimidos divididos pela metade ou em um quarto (Tabela 4).

Tabela 4: Estudos considerando os parâmetros físicos de comprimidos divididos pela metade e em um quarto.

Medicamentos	Sumário dos resultados	Ref
Lisinopril 5 mg, 10 mg, 20 mg, sulcado Lisinopril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg, sulcado	Considerando especificações adaptadas à Ph Eur, todos os comprimidos inteiros e divididos em metade cumprem as especificações para resistência à esmagamento, friabilidade, tempo de desintegração e uniformidade de massa.	13
Captopril (1) 25 mg, formato circular, não revestido Captopril (2) 25 mg, formato circular, não revestido Captopril (3) 25 mg, formato quadrado, revestido	Foram estudados comprimidos inteiros, divididos pela metade e em um quarto. Para cada um dos três produtos a dureza dos comprimidos foi classificada em inteiros> metades> quartos. Para cada um dos três produtos a friabilidade dos comprimidos foi classificada em inteiros> metades> quartos.	14

Diversos estudos ampliaram a divisão para incluir comprimidos partidos em quatro partes (Tabela 1 ref^[8], Tabela 2 ref^[10], Tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Um estudo aplicou as especificações da farmacopeia para examinar desvios dos pesos teóricos dos comprimidos divididos pela metade e em um quarto

Medicamentos	Sumário dos resultados	Ref
Captopril (1) 25 mg, formato circular, não revestido Captopril (2) 25 mg, formato circular, não revestido Captopril (3) 25 mg, formato quadrado, revestido (Captopril 1 e 2 possuíam diâmetros e espessuras diferentes) Todos tinham dois sulcos cruzados em uma das faces.	Variações no peso dos comprimidos partidos pela metade (em comparação ao peso teórico) superiores ao valor-limite de divisibilidade (Farmacopeia Portuguesa VI), 25% (captopril 1), 10% (captopril 2) e 32,5% (captopril 3). Variações no peso dos comprimidos partidos em um quarto superiores ao limite de ensaio de divisibilidade, 42,2% (captopril 1), 37,5% (captopril 2) e 58,8% (captopril 3). Destes, 13,8% (captopril 1), 75% (captopril 2) e 26,3% (captopril 3) apresentaram valores superiores ao dobro do limite. Os perfis de dissolução e os parâmetros dos comprimidos divididos pela metade preencheram as especificações, mas não para aqueles partidos em um quarto.	14

Tabela 6: Um estudo de comprimidos partidos em um quarto considerou que eles não estavam nos padrões de peso aceitáveis

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
<p>Levodopa 500 mg (x3 marcas: A, B, C)</p> <p>Sulfametoxipiridazina 500 mg (comprimidos com múltiplos sulcos)</p>	<p>Levodopa A e B: nenhuma diferença significativa na variação de peso entre comprimidos inteiros e os partidos em quatro partes.</p> <p>Levodopa C e sulfametoxipiridazina: diferença significativa na variação de peso entre comprimidos inteiros e os partidos em quatro partes.</p> <p>Levodopa A: Diferença significativa em % de conteúdo entre comprimidos inteiros e partidos em quatro partes, o que implica uma menor homogeneidade da distribuição de medicamentos nos comprimidos não partidos.</p> <p>Levodopa B, C e Sulfametoxipiridazina: nenhuma diferença significativa em % de conteúdo entre comprimidos inteiros e os partidos em quatro partes.</p>	<p>2</p>

Além disso, um comprimido de mononitrato de isossorbida de liberação controlada comercial de 60 mg foi sulcado para permitir a divisão em segmentos de 20 mg e 40 mg^[15]. A separação dos comprimidos em duas ou três partes foi reproduzível com desvios padrão relativos de 0,8 a 1,5%.

Um estudo posterior (Tabela 7) avaliou a divisibilidade dos comprimidos anti-hipertensivos sulcados para obter a precisão da dose.

Tabela 7: Estudo com 34 marcas de comprimidos anti-hipertensivos sulcados, agrupados segundo o desvio do peso (frente ao peso teórico dos comprimidos divididos pela metade)

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Acebutolol (400 mg) + Mefrusida (20 mg). Acebutolol (400 mg).	Desvio do peso frente ao peso teórico dos comprimidos divididos pela metade	
Amilorida (5 mg) + Hidroclorotiazida (50 mg).	<u>7 com excelente divisibilidade</u>	
Atenolol (100 mg) + Clortalidona (25 mg)	Acebutolol (400 mg), Methyldopa (500 mg),	
Atenolol (100 mg).	Metoprolol (200 mg) +	
Captopril (25 mg).	Clortalidona (25 mg),	
Clortalidona (100 mg).	Metoprolol (200 mg),	
Clopamida (20 mg).	Oxprenolol (160 mg),	
Di-hidralazina (25 mg).	Penbutolol (40 mg),	
Diltiazem (60 mg).	Timolol (10 mg).	
Furosemida (40 mg).		
Guanfacina (2 mg).	<u>11 com boa divisibilidade</u>	
Hidroclorotiazida (25 mg).	Acebutolol (400 mg) +	
Methyldopa (500 mg) [dois lotes].	Mefrusida (20 mg),	
Metolazona (5 mg).	Captopril (25 mg),	
Metoprolol (200 mg) + Clortalidona (25 mg).	Clopamida (20 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg) + Hidralazina (25 mg).	Furosemida (40 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Metolazona (5 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Nadolol (120 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Pindolol (10 mg) +	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Clopamida (5 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Prazosina (5 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Prazosina (1 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Sotalol (160 mg) +	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Hidroclorotiazida (25 mg),	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Timolol (100 mg) +	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Hidroclorotiazida (250 mg) /	
Metoprolol (100 mg) + Hidroclorotiazida (12,5 mg).	Amilorida (2,5 mg).	

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Metoprolol (200 mg).	<u>10 com moderada divisibilidade</u>	16
Metoprolol (100 mg).	Amilorida (5 mg) +	
Nadolol (120 mg).	Hidroclorotiazida (50 mg),	
Oxprenolol (160 mg).	Clortalidona (100 mg),	
Penbutolol (40 mg).	Diltiazem (60 mg),	
Pindolol (10 mg) +	Guanfacina (2 mg),	
Cloпамida (5 mg).	Hidroclorotiazida (25 mg),	
Pindolol (10 mg).	Metildopa (500 mg),	
Prazosina (5 mg).	Metoprolol (100 mg) +	
Prazosina (1 mg).	Hidroclorotiazida (12,5 mg),	
Propranolol (40 mg).	Metoprolol (100 mg),	
Propranolol (80 mg).	Pindolol (10 mg),	
Sotalol (320 mg).	Propranolol (40 mg).	
Sotalol (160 mg) +	<u>6 com baixa divisibilidade</u>	
Hidroclorotiazida (25 mg).	Atenolol (100 mg) +	
Timolol (100 mg) +	Clortalidona (25 mg),	
Hidroclorotiazida (250 mg) +	Atenolol (100 mg),	
Amilorida (2,5 mg).	Dihidralazina (25 mg),	
Timolol (10 mg).	Metoprolol (100 mg) +	
	Hidroclorotiazida (12,5 mg) +	
	Hidralazina (25 mg),	
	Propranolol (80 mg),	
	Sotalol (320 mg).	

+ = “associado a”

Oito estudos utilizaram perfis de dissolução para avaliar comprimidos divididos ou segmentados (Tabela 8). Todos os estudos identificaram diferenças nos perfis de dissolução entre comprimidos divididos e intactos, e exceto as referências 14 e 21, todos consideraram comprimidos com mecanismo de liberação modificada.

Tabela 8: Estudos que reduziram a metade os comprimidos e usaram os resultados do perfil de dissolução

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Nifedipina 10 mg, liberação modificada	Método de dissolução USP 1: comprimidos esmagados apresentaram o perfil de dissolução mais rápido. Os comprimidos cortados em metades ou quartos tinham perfis mais lentos, que eram mais rápidos que os dos comprimidos intactos.	8
Captopril (1) 25 mg, formato circular, não revestido Captopril (2) 25 mg, formato circular, não revestido Captopril (3) 25 mg, formato quadrado, revestido	As três formulações liberaram quantidades similares de fármaco após 20 minutos. O produto revestido (3) gerou um perfil de dissolução mais lento devido ao seu revestimento de película. O corte pela metade ou em um quarto aumentou a velocidade de dissolução para os três produtos e evitou qualquer efeito retardador dado pelo revestimento do produto (3).	14
Isossorbida mononitrato 60 mg	Os perfis de dissolução dos fragmentos de comprimidos diferiram em 10% ou menos em relação ao comprimido intacto.	15
Metilfenidato 20 mg, genérico ou de referencia, liberação prolongada	Os perfis de dissolução cumulativa média (método USP) mostraram diferenças significativas entre comprimidos partidos pela metade e inteiros dos mesmos fabricantes e entre os comprimidos partidos pela metade e inteiros genéricos.	17
Aspirina 800 mg, liberação controlada Aspirina 325 mg Aspirina 650 mg, liberação prolongada, partículas micro encapsuladas	A taxa de dissolução dos comprimidos 800 mg divididos foi significativamente maior que a dos comprimidos inteiros. As outras apresentações mostraram perfis semelhantes de liberação de fármaco ao longo do tempo para comprimidos inteiros e divididos.	18
Teofilina 300 mg, liberação controlada (8 marcas diferentes)	Métodos de dissolução USP: 7 marcas com fluido gástrico simulado e 6 marcas com fluido intestinal simulado apresentaram diferenças significativas nos perfis de dissolução entre comprimidos inteiros e partidos.	19

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Teofilina 100 mg, liberação controlada	Método de dissolução USP 2: a dissolução a partir de comprimidos partidos pela metade foi significativamente maior que a dos comprimidos inteiros.	20
Um novo comprimido de combinação de dose fixa, contendo 300 mg de zidovudina e 160 mg de lamivudina	Comprimidos desenvolvidos para pacientes HIV pediátricos para permitir fácil partição em até 8 subunidades. Os comprimidos intactos e suas subunidades desintegraram-se com 20 segundos e o teste de dissolução foi maior que 95% para cada fármaco liberado após 30 minutos (via método de dissolução USP).	21

Além da divisão de comprimidos, a dispersão dos mesmos em água para administração de uma parte do volume da suspensão resultante também é uma estratégia utilizada clinicamente para obtenção de doses reduzidas. Dois estudos avaliaram esta prática usando esmagamento do comprimido e posterior dispersão ^[8] ou a dissolução de comprimidos dispersíveis^[21] (Tabela 9).

Tabela 9: Estudos que dispersaram comprimidos para administração de alíquotas equivalentes a dose

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Nifedipina 10 mg, liberação modificada	Comprimidos de 10 mg de nifedipina foram triturados e suspensos em 10 mL de água. Amostras foram extraídas usando seringas orais de 1 ou 5 mL. Foram obtidas doses de 2,9 a 5,7 mg e 0,6 a 1,5 mg utilizando seringas de 5 mL e 1 mL, respectivamente, em comparação com doses teóricas de 5 e 1 mg.	8
Aspirina 75 mg, dispersível	Independentemente do tempo de dispersão, as amostras colhidas da base do recipiente foram consistentemente mais próximas da dose pretendida, com uma tendência para diminuir a dose de aspirina à medida que as zonas de retirada de dose subiam o copo.	22

Resumo das evidências de peso e/ou conteúdo do fármaco encontradas na revisão da literatura

Um estudo ^[3] considerou seis medicamentos com 12,8% dos comprimidos partidos fora da especificação de peso e 23,9% fora da especificação de conteúdo de fármaco.

Sete estudos ^[1,4,5,6,7,8,9] identificaram que, para comprimidos partidos pela metade, 33,3% (4/12 produtos), 68,2% (15/22 produtos), 70% (7/10 produtos), 80% (4/5 produtos), 95% (1 produto), 100% (2/2 produtos) e 93% (13/14) não atenderam à especificação de peso baseada na farmacopeia

A variação da dose excedeu especificação aproximada da USP para mais de um terço dos partidos pela metade para quatro fármacos ^[12]. A variação da quantidade de fármaco nas metades foi atribuída à variação de peso devido à perda de fragmento ou de pó durante a divisão.

Em três estudos ^[8,10,14] (12 produtos) com comprimidos divididos pela metade e em um quarto, houve porcentagens mais altas de comprimidos fora da especificação nos partidos em quatro partes do que nos partidos pela metade.

Um estudo ^[2] não encontrou diferença significativa na variação de peso entre comprimidos inteiros e partidos em quarto partes para dois produtos, mas diferenças significativas foram observadas para outros dois produtos. Para um dos produtos anteriores, houve variação significativa entre comprimidos inteiros e os partidos em um quarto na % de conteúdo, o que implicou uma menor homogeneidade de distribuição dos fármacos.

Cinco estudos ^[8,17,18,19,20] (sete produtos) dividiram pela metade comprimidos de liberação controlada e analisaram perfis de dissolução: todos apresentaram diferenças significativas entre comprimidos divididos e inteiros no perfil de dissolução.

Um estudo (+) usou desvios do peso teórico de comprimidos divididos pela metade e em quartos, encontrando que 10-32,5% das metades e 37,5-58,8% dos quartos estavam fora do limite de peso ^[14].

Um estudo cortou comprimidos em quatro partes e considerou que as frações não estavam dentro do padrão de peso aceitável ^[2].

Um estudo mostrou uma variação considerável na dose pretendida após o esmagamento do comprimido e subsequente dispersão ^[8].

Um estudo ^[22] (1 produto) com comprimidos dispersíveis observou que, independentemente do tempo de dispersão, as amostras retiradas da base do recipiente estavam mais próximas da dose pretendida.

2.2.1.2 RESULTADOS DOS MÉTODOS DE MANIPULAÇÃO

Doze estudos compararam métodos para manipulação dos comprimidos.

Tabela 10: Estudos que consideraram diferentes métodos de manipulação dos comprimidos

Métodos de manipulação – resumo dos resultados	Ref
Foram examinados 4 produtos (Levodopa 500 mg - marcas A, B, C e Sulfametoxipiridazina 500 mg), com múltiplos sulcos, permitindo partir em duas ou quatro partes. O uso de um aparelho de cortar com lâmina resultou em quartos onde uma grande proporção estava fora dos limites aceitáveis para uniformidade de peso; com os comprimidos quebrados à mão, a não uniformidade foi mais acentuada.	2
11 medicamentos foram divididos pela metade com uma lâmina de barbear, 3 estiveram adequados de acordo com a especificação de uniformidade de peso da USP (2 comprimidos não sulcados, 1 comprimido sulcado) e em 8 houve falhas nas especificações de uniformidade (5 comprimidos não sulcados, 3 comprimidos sulcados). 3 dos medicamentos sulcados que falharam na especificação de uniformidade quando divididos com uma lâmina de barbear, também falharam quando divididos à mão.	7
Foram examinados dois cortadores comerciais para divisão de comprimidos de captopril, clonidina, amlodipina, atenolol, carbamazepina e sertralina. Nenhum cortador produziu resultados consistentes para comprimidos divididos em quatro partes ou em metades. A análise estatística para determinar a superioridade de qualquer cortador não foi conduzida devido à falta de reprodutibilidade do peso.	10
Não houve nenhuma diferença significativa entre 100 comprimidos não sulcados divididos pela metade com um cortador e 25 comprimidos do mesmo fármaco divididos à mão.	23
45 comprimidos redondos, revestidos e não sulcados do mesmo lote foram divididos pela metade com um cortador: 16% tiveram um desvio de >15% do peso teórico em comparação com 58% dos 45 comprimidos que foram divididos com uma faca de cozinha.	24
33% dos comprimidos de formato redondo, partidos pela metade manualmente estiveram dentro da variação de 5% do peso ideal, 40,2% dos comprimidos divididos com um cortador estiveram dentro da variação de 5% do peso ideal.	25

Métodos de manipulação – resumo dos resultados	Ref
Os métodos de trituração (com gral/pistilo ou entre dois copos de medicamentos) e dispersão de comprimidos inteiros para administração em tubo nasogástrico mostraram diferenças significativas na quantidade de fármaco. Obteve-se com o método de dispersão a dose mais próxima daquela pretendida.	26
Análise de 8 medicamentos: cortados pela metade e em quatro partes, comprimidos sulcados e não sulcados. Aqueles divididos com um cortador apresentaram desvio do peso teórico e perda de peso significativamente menor do que aqueles divididos com tesoura (não sulcados) / manualmente (sulcados) ou com faca de cozinha. Para o peso teórico, não houve diferença significativa com o uso de tesouras / mãos e a faca de cozinha e para perda de peso houve perda de peso significativamente menor com a tesoura / mão do que com a faca de cozinha.	27
24 comprimidos em formato redondo não sulcados divididos em quartos com um cortador ou cortados manualmente com uma lâmina de barbear não apresentaram diferenças significativas no peso médio do fragmento e houve uma variação significativamente maior dentro do grupo do cortador em comparação com os comprimidos divididos manualmente. Este estudo também encontrou diferenças significativas no conteúdo de fármaco em grupos diferentes de pesos de fragmentos.	28
Comprimidos planos ou arredondados com sulco cruzado foram divididos pela metade e em quatro partes com uma faca e manualmente (segurando-se o comprimido de diferentes formas para a quebra manual) por pessoas diferentes. Usando critérios USP, a quebra dos comprimidos pela metade com o sulco virado para cima teve a menor variação residual, a quebra com o sulco virado para cima e para baixo com uma faca teve menor variabilidade por pessoa. Comprimidos divididos em quatro partes com o sulco virado para baixo tiveram variabilidade significativamente maior na quebra ou corte com uma faca do que quando o sulco estava virado para cima.	29
Comprimidos de paracetamol (redondos, planos, não revestidos, 500 mg, não sulcados) divididos à mão, com faca de cozinha ou com o uso de 6 diferentes cortadores. A acurácia, precisão e sustentabilidade intra e inter dispositivos foram investigadas. O cumprimento dos requisitos (adaptados Ph Eur) também foi investigado. Somente o corte manual produziu comprimidos divididos pela metade em conformidade.	30
Comprimidos de salbutamol 4 mg sulcados foram divididos manualmente ou com cortador e variabilidade de peso e conteúdo foi comparada com o especificado na USP. A variação do conteúdo de fármaco nos comprimidos partidos pareceu se atribuir à variação de peso que ocorre durante o processo de divisão. O cortador foi superior à divisão manual.	31

Resumo das evidências sobre métodos de manipulação

Um estudo^[2] (4 produtos) apontou que o uso de um cortador com lâminas resultou em quartos nos quais uma grande proporção estava fora dos limites aceitáveis para uniformidade de peso. A não uniformidade foi mais marcada com comprimidos divididos manualmente.

Um estudo^[7] (11 produtos) analisou comprimidos divididos pela metade com uma lâmina de barbear; oito entre onze produtos não atenderam a especificação de uniformidade (3 deles eram sulcados e quando divididos manualmente novamente, não foram adequados a especificação).

Um estudo^[10] (6 produtos) usou 2 cortadores para dividir comprimidos em duas e quatro partes, mas nenhum cortador produziu resultados consistentes.

Um estudo^[23] (1 produto) não encontrou diferenças significativas na variação de peso entre os comprimidos não sulcados divididos pela metade com um divisor de comprimidos ou à mão.

Um estudo^[24] (1 produto) usando comprimidos revestidos, não sulcados, observou que 16% apresentaram um desvio do peso teórico do comprimido maior que 15% com uso de cortador e de 58% ao usar uma faca de cozinha.

Um estudo^[25] (1 produto) observou que 33% dos comprimidos reduzidos manualmente estavam dentro da variação de 5% do peso ideal em comparação com 40,2% dos comprimidos divididos pela metade com um divisor.

Um estudo^[27] (oito produtos) considerou os comprimidos divididos à metade e em quatro partes manualmente, com um cortador e com uma faca de cozinha. O cortador foi significativamente mais preciso e teve menos perda de peso do que os outros métodos.

Um estudo^[26] (um produto) considerou dois métodos de esmagamento e dispersão; A dispersão foi o método em que se observou a dose mais próxima daquela pretendida.

Um estudo^[28] (um produto) avaliou o comprimido dividido pela metade, manualmente ou com cortador; não houve diferença no peso médio do fragmento (houve maior variação com o cortador).

Um estudo^[29] (um produto) considerou os comprimidos divididos pela metade ou em quatro partes manualmente e com uma faca de cozinha; menor perda encontrada com dois dos métodos manuais.

Um estudo^[30] observou que a partição manual de comprimidos de paracetamol produziu metades em conformidade com a regulamentação, mas o mesmo não foi observado com o uso de cortadores ou uma faca. O desenho do estudo buscou condições ideais (medicamento, comprimido e operador) para realização da análise.

Um estudo^[31] (1 produto) teve como resultado que a variação do conteúdo de medicamentos partidos com cortadores pela metade foi superior quando em comparação com a divisão manual.

2.2.1.3 RESULTADOS SOBRE O FORMATO DO COMPRIMIDO

Cinco estudos ^[3,4,6,7,12,27] incluíram comprimidos que não eram planos e redondos, mas em formatos alternativos (por exemplo, trapezoidal, octógono, em forma de escudo, retangular-ovóide). Metade destes comprimidos não atingiu a especificação de peso USP especificada. Outro estudo^[9] mostrou que, dentre 4 produtos examinados, apenas 1 comprimido revestido oblongo esteve dentro da especificação da farmacopeia europeia para a uniformidade do peso dos comprimidos sulcados enquanto os outros 3 comprimidos em formato oblongo (sendo um deles revestido) não. Uma apresentação de captopril comprimido em formato quadrado, ^[14] foi dividido ao meio e em quarto partes, e atingiu os limites de variação de peso, enquanto que dois comprimidos em formato circular não, apesar dos três produtos apresentarem sulcos cruzados em uma das faces.

Resumo de evidências sobre o formato do comprimido

- Oito estudos ^[3,4,6,7,9,12,14,27] indicaram que comprimidos com formatos irregulares partidos pela metade não atingiram os critérios de peso especificados.
- Um estudo ^[9] mostrou que somente um de quatro comprimidos com formato quadrado atendeu aos critérios especificados.
- Um estudo ^[14] demonstrou que comprimidos no formato quadrado preencheram os critérios de peso especificados quando partidos pela metade e em quatro partes em contraste com os comprimidos de formato redondo.

Um novo comprimido de combinação de dose fixa, contendo 300 mg de zidovudina e 160 mg de lamivudina, foi desenvolvido para pacientes pediátricos com HIV ^[21]. O comprimido possuía formato retangular (22,4 mm de comprimento, 11,2 mm de largura) com múltiplos sulcos (profundidade de 0,89 mm, ângulo de 100°) para permitir uma quebra fácil em, no máximo, 8 subunidades. Os comprimidos foram subdivididos ao longo dos sulcos em 1/2 (ao longo do eixo mais curto do comprimido), 1/4 (ao longo do eixo mais curto), 3/4 (ao longo do eixo mais curto) e 1/8 de comprimido. Os pesos médios das peças menores (1/8 de um comprimido) estavam dentro da faixa de 85-115% dos limites médios de massa, conforme exigido pela farmacopeia europeia.

2.2.1.4 RESULTADO DOS COMPRIMIDOS SULCADOS VERSUS NÃO SULCADOS

Os estudos ^[1,3,4,5,6,7,10,11,12] que descreveram os resultados dos comprimidos sulcados e não sulcados segundo as especificações da farmacopeia estão nas Tabelas 1 a 5. Um estudo adicional ^[23], que usou a variância do peso, relatou diferenças entre comprimidos sulcados e não sulcados. Cento e vinte e cinco comprimidos não sulcados divididos com um cortador de comprimidos ou manualmente tiveram variação de peso significativamente maior do que 30 comprimidos sulcados de um medicamento diferente escolhidos como controle.

Resumo das evidências de comprimidos sulcados e não sulcados

- Os resultados globais dos estudos que compararam os comprimidos sulcados e não sulcados indicaram que os comprimidos sulcados podem dividir-se com mais precisão do que os comprimidos não sulcados.
- Cinco estudos^[3,4,1,5,6] que partiram comprimidos pela metade e usaram especificações baseadas na farmacopeia (40 produtos) observaram que comprimidos sulcados e não sulcados não atendiam aos critérios especificados.
- Um estudo^[23] (dois produtos) encontrou uma variação de peso significativamente maior com comprimidos não sulcados do que com um controle sulcado (+ nível de qualidade).
- Um estudo^[3] (seis produtos) encontrou percentuais mais elevados de comprimidos não sulcados fora das especificações para peso e conteúdo de fármacos do que os comprimidos sulcados.
- Um estudo^[7] (4 produtos sulcados) encontrou apenas 1 produto, quando dividido à metade, que cumpriu a especificação de variação de peso da USP.
- Um estudo^[10] (5 produtos, três lotes de cada um) demonstrou que a qualidade das metades e dos quartos divididos dependia do lote e do cortador utilizado.
- Um estudo^[11] (3 produtos sulcados) demonstrou que um produto com sulco profundo produziu metades de comprimidos com peso uniforme, enquanto outros demais não apresentaram o mesmo resultado.

2.2.1.5. RESULTADOS DA BIODISPONIBILIDADE

Não foram identificados estudos que atendessem à definição de manipulação de comprimidos para obtenção da dose requerida, isto é, obtenção e administração de uma proporção da apresentação original. Todos os estudos administraram a dose total, e reduzindo para metade um comprimido e depois dando as duas metades para os participantes do estudo. No entanto, vários estudos investigaram a fragmentação ou esmagamento de comprimidos de liberação sustentada ou revestimento entérico e, embora a dose total tenha sido administrada, os resultados foram considerados relevantes. Foram incluídos nove desses estudos, todos envolvendo participantes adultos.

Tabela 11: Estudos de biodisponibilidade de comprimidos de libertação modificada triturados

Medicamento	Resumo dos resultados	Efeitos Adversos	Ref
Pentoxifilina 400 mg e 600 mg (liberação estendida, Trental)	A trituração dos comprimidos não alterou significativamente a biodisponibilidade relativa. C _{máx} significativamente maior e T _{máx} significativamente mais curto para comprimidos triturados versus intactos.	Comprimidos esmagados - náuseas (3 moderadas, 7 moderadas e tonturas), 1/10 transpiração excessiva, dor de cabeça, vômitos. Nenhum com comprimidos intactos.	32
Pantoprazol 40 mg (revestimento entérico, Protonix)	Suspensão do comprimido triturado 25% menos biodisponível do que o comprimido intacto.	Ambos tratamentos foram bem tolerados; 1 anorexia, 1 rinite (o estudo incluiu a inserção do tubo nasogástrico quando a suspensão estava sendo administrada).	33
Teofilina 300 mg (liberação prolongada, Theo-Dur)	Nenhuma diferença significativa na concentração sérica a 12 ou 24 horas e na ASC em 24 horas, os comprimidos intactos tiveram um tempo significativamente maior para a concentração máxima.	Não reportado.	34

ASC: área sob a curva; C_{máx}: concentração plasmática máxima; T_{máx}: tempo para alcançar a concentração máxima no plasma

Foram identificados seis estudos que partiram os comprimidos. Quatro compararam comprimidos partidos pela metade e um conjunto de comprimidos partidos pela metade com comprimidos inteiros e um elixir e um estudo comparou os comprimidos divididos em terços e comprimidos inteiros.

Tabela 12: Estudos de biodisponibilidade em comprimidos divididos em libertação modificada

Fármaco	Resumo dos Resultados	Eventos adversos	Ref
Isossorbida-5-mononitrato 60 mg (liberação controlada, Monoket Multitab)	ASC inalterada pela partição, C _{máx} 10% maior, C _{mín} 19% menor para comprimidos divididos em 3 partes.	2 pacientes abandonaram o estudo com dor de cabeça severa (comprimidos partidos), foram observadas 4 cefaleias de baixa gravidade não relacionadas ao tratamento particular.	15
Teofilina 100 mg (liberação estendida, Theo- Dur)	Nenhuma diferença significativa na ASC, tempos médios de absorção, valores médios meia vida e depuração corporal total da teofilina.	Não reportado	20
Verapamil 240 mg (liberação estendida; Securon SR)	Nenhuma diferença significativa na concentração plasmática média e no tempo médio para C _{máx} entre comprimidos partidos e inteiros.	Tolerabilidade considerada excelente. 1 paciente retirado com bloqueio cardíaco (tratamento não especificado).	35
Teofilina 400 mg (liberação lenta, Uniphyllin)	ASC ₁₂ e níveis plasmáticos máximos significativamente maiores em comprimidos partidos pela metade quando comparados com comprimidos intactos.	6 casos de tremores ligeiros, nervosismo, náuseas, dor de cabeça com ambos os tratamentos - ocorreu anteriormente com comprimidos divididos.	36

Fármaco	Resumo dos Resultados	Eventos adversos	Ref
Teofilina 300 mg (liberação estendida, Theo-Dur)	Biodisponibilidade média similar para comprimidos inteiros e partidos na metade, ação estendida foi mantida após a divisão.	Não reportado	37
Verapamil 240 mg (liberação estendida, Isoptin SR, Securon SR)	Média do nível de pico plasmático, T _{máx} e ASC: nenhuma diferença significativa entre comprimidos inteiros e partidos.	Não reportado	38

ASC: área sob a curva; C_{máx}: concentração plasmática máxima; C_{mín}: concentração plasmática mínima; T_{máx}: tempo para alcançar a concentração máxima no plasma

Sumário de evidências de biodisponibilidade

- Em dois estudos [32, 35], todos os comprimidos de liberação estendida foram triturados e administrados. Não houve mudanças significativas nos resultados da biodisponibilidade, embora o tempo necessário para atingir as concentrações máximas tenha sido significativamente maior para os comprimidos intactos.
- Em quatro estudos [20,35,37,38], comprimidos inteiros de liberação estendida foram divididos e administrados. Não houve mudanças significativas nos resultados da biodisponibilidade.
- Em dois estudos [15,36], comprimidos inteiros de liberação estendida foram divididos e administrados. Níveis mais altos do pico de concentração plasmática foram observados com comprimidos partidos em comparação aos intactos.
- Em um estudo [33], comprimidos com revestimento entérico foram triturados e administrados. O comprimido triturado teve 25% menos biodisponibilidade do que o comprimido intacto.

Dois outros estudos foram identificados. Não foi relatada diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos na biodisponibilidade em adultos entre Duovir® e um novo comprimido de combinação de dose fixa, contendo 300 mg de zidovudina e 160 mg de lamivudina, destinado a pacientes pediátricos com HIV^[21]. Não foram observadas diferenças

significativas na farmacocinética em crianças infectadas pelo HIV entre os comprimidos genéricos partidos em quatro, três ou duas partes iguais contendo a associação de lamivudina 300 mg, estavudina 80 mg e nevirapina 400 mg e formulações líquidas contendo os fármacos individualmente.

2.2.1.6 RESULTADOS ADICIONAIS

Nove estudos adicionais tiveram resultados relacionados a indicadores de eficácia ou experiência do paciente na manipulação de comprimidos ou adesão.

Tabela 13: Eficácia, experiência do paciente e adesão

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Atorvastatina Sinvastatina Pravastatina	Perfis lipídicos: Não houve diferença significativa no colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídeos entre os níveis basais e pós-partição. Aderência inalterada antes e posterior a partição do comprimido. Levantamento: em geral, os entrevistados não indicaram que os comprimidos partidos afetaram sua vontade de tomar os medicamentos ou que os comprimidos deveriam ser descartados devido a problemas relacionados à divisão.	40
Fosinopril sódio 20 mg	Não houve diferença significativa na conformidade entre grupos de comprimidos inteiros e divididos pela metade. Levantamento: o cortador não prejudicou a conformidade e não resultou em mais doses perdidas do que comprimidos inteiros.	41
Lisinopril 16 mg (média de dose diária)	Não houve diferença significativa na média da pressão arterial diastólica e sistólica com comprimidos partidos. Levantamento: em geral, a partição dos comprimidos “não incomodou”, para 57% havia mais de 2 peças após partição ou na maior parte do tempo.	42
Risperidona, sulcado	A adesão (por taxa de posse do medicamento) aumentou significativamente entre a pré e pós- partição. Nenhuma alteração na taxa de admissão psiquiátrica ou não psiquiátrica de pré e pós divisão.	43
Lovastatina 40 mg	Levantamento: a maioria geral dos entrevistados considerou que os cortadores eram fáceis de usar, não desperdiçavam medicação e não prejudicavam a conformidade.	44

Medicamentos	Resumo dos resultados	Ref
Sinvastatina Atorvastatina (comprimido dose não especificada)	Globalmente - diminuições significativas no colesterol total e LDL pré e pós-divisão. A administração do comprimido partido foi tão efetiva quanto do comprimido inteiro.	45
Atorvastatina Lovastatina Sinvastatina	Nenhuma diferença significativa no colesterol total e nos triglicérides antes e depois da partição dos comprimidos, pequenos aumentos significativos em HDL, AST e ALT e diminuições em LDL. Levantamento: geral - o cortador não foi considerado difícil de usar e não afetou a conformidade, 46% consideraram mais fácil tomar medicamentos quando não tinham que dividir os comprimidos.	46
Prednisolona 1 mg/kg	Os índices de sabor foram significativamente melhores para solução oral do que para comprimidos triturados. 9 (23%) crianças do grupo de comprimidos triturados foram retiradas do estudo devido a vômitos repetidos. Não houve diferença significativa quanto a dispnéia entre os grupos.	47
Sinvastatina 5, 10, 20 e 40 mg	Não houve diferença significativa em LDL entre comprimidos inteiros e reduzidos pela metade. Adesão: Nenhuma diferença significativa entre grupos que utilizaram comprimidos inteiros ou metade.	48

- **Resumo de evidências sobre a Adesão**
- Seis estudos analisaram a adesão: Cinco estudos ^[40,41,44,46,47] apontaram que a partição dos comprimidos não afetou a adesão, mas um estudo ^[45] mostrou melhora na adesão.
- **Resumo de evidências sobre resultados clínicos/bioquímicos**
- Seis estudos analisaram resultados clínicos ou bioquímicos: Cinco estudos ^[40,42,43,46,48] observaram que comprimidos partidos não influenciaram resultados clínicos ou bioquímicos, mas um estudo ^[45] mostrou melhora na performance clínica.
- **Resumo de evidências sobre os pacientes**
- Quatro estudos ^[40,42,44,46] demonstraram que os pacientes não tiveram dificuldades com comprimidos cortados.
- **Resumo de evidências sobre palatabilidade**
- Um estudo ^[47] reportou que crianças avaliaram uma solução oral significativamente melhor do que os comprimidos triturados.

2.2.2 EVIDÊNCIAS DOS QUESTIONÁRIOS

59/153 (38,6%) dos entrevistados no questionário relataram a manipulação de comprimidos. (Ver Apêndice 4, Richey, Shah et al., BMC Pediatrics 2013 13:81 doi: 10.1186 / 1471-2431-13-81). Esses entrevistados identificaram 86 manipulações. Estas incluíram situações em que diferentes métodos de manipulação foram relatados para o mesmo fármaco (o mesmo fármaco, por exemplo, poderia ter sido relatado como dividido pela metade por um respondente e disperso por outro) e onde diferentes proporções da dose original eram necessárias (um medicamento foi relatado como dividido pela metade por um respondente e dividido em quatro partes por outro). Estas manipulações envolveram 30 fármacos diferentes (aciclovir, alopurinol, aspirina, atenolol, baclofeno, captopril, clobazam, codeína, ciclizina, diazepam, diclofenaco, domperidona, ácido fólico, gabapentina, brometo de glicopirronio, hidrocortisona, ibuprofeno, levomepromazina, lisinopril, metronidazol, nifedipina, omeprazol, paracetamol, fenobarbitona, cloreto de potássio, prednisolona, ranitidina, sildenafil, tiroxina e topiramato).

Os tipos de manipulação de comprimidos foram:

- Comprimido disperso, proporção dada: 46/86 (53,5%)
- Corte do comprimido, proporção dada: 31/86 (36,0%)
- Comprimido triturado, proporção dada: 9/86 (10,5%)

A porcentagem da dose original de comprimidos necessária nas 86 manipulações foi identificada no questionário: 35/86 (40,7%) requeriam metade da dose do comprimido, 12/86 (13,8%) requeriam cortar em quatro partes para dar um quarto ou três quartos da dose dos comprimidos.

Tabela 14: Porcentagem da dose original de comprimidos necessária

Percentual da dose requerida do comprimido inteiro	Frequência identificada
7%	1
19%	1
20%	2
25%	8
40%	6
50%	35
60%	8
65%	1
66%	1
75%	4
80%	4
90%	1
Perda ou desconhecido	14

Os inquiridos do questionário foram convidados a indicar o equipamento que eles usavam para dividir os comprimidos. Quase dois terços dos entrevistados (98/153, 64,1%) usavam cortadores, 11,8% (18/153) usavam cortadores de comprimidos ou quebravam os comprimidos manualmente, 2,6% (4/153) quebravam os comprimidos manualmente, 2% (3 / 153) usavam uma lamina ou outro tipo de divisor / lâmina, 1,3% (2/153) usavam separadores de comprimidos, facas ou quebravam os comprimidos manualmente.

Resumo do questionário:

- 61,8% das manipulações de comprimidos identificadas no questionário requeriam metade ou um quarto da dose original do comprimido.
- Em 53,5% das manipulações de comprimidos relatadas, houve dispersão dos comprimidos e administração de uma proporção da dose.
- O uso de um cortador de comprimidos foi o método predominante para a divisão dos mesmos segundo os respondentes.

2.2.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Houve 191 manipulações de 27 medicamentos que visavam atingir a dose requerida envolvendo comprimidos. Destes, foram observadas 40 manipulações, 25 em que os comprimidos foram divididos, 12 em que os comprimidos foram dispersos, uma onde um comprimido foi quebrado à mão, uma onde um comprimido foi triturado e uma onde duas manipulações (divisão e dispersão) foram necessárias para obtenção da dose prescrita. Essas manipulações observadas envolveram 17 medicamentos (amitriptilina, aspirina, diclofenaco, digoxina, furosemida, brometo de glicopirrônio, hidralazina, hidrocortisona, levotiroxina, omeprazol, paracetamol, Fosfato-Sandoz, prednisolona, tetrabenazina, tramadol, warfarina, sulfato de zinco). Das 40 manipulações observadas: 29/40 (72,5%) necessitaram reduzir à metade a dose do comprimido, 6/40 (15%) exigiram que a dose do comprimido fosse reduzida em quarto ou três quartos da dose do comprimido.

Tabela 15: Porcentagem da dose original de comprimidos nas manipulações observadas

Porcentagem necessária da dose original do comprimido	Frequência observada
25%	6
30%	1
31,6%	1
40%	1
50%	29
60%	1
75%	1

Nos 26 comprimidos que foram observados sendo divididos (25 unicamente divididos, um inicialmente dividido para obter metade e disperso para obter um quarto), observou-se o uso de cortadores em todos os casos. Dos comprimidos divididos pela metade ou em um quarto, os segmentos resultantes foram considerados de tamanho visivelmente desigual em oito

(30,8%), pós visíveis foram gerados ou o comprimido despedaçou-se em nove (34,6%) casos. Três (11,5%) manipulações foram repetidas; em dois casos, porque os comprimidos se desintegraram na divisão e no terceiro caso porque o comprimido não se dividiu uniformemente (todas as manipulações que exigiam a repetição envolvem diferentes medicamentos).

Com exceção de um, em todos os, casos nos quais os comprimidos foram dispersados pareceu aos observadores que os comprimidos foram totalmente dispersos antes da administração de parte da solução: em todos os casos, a dose dispersada foi extraída do fundo do recipiente.

Duas das manipulações de comprimidos observadas foram realizadas embora houvesse uma forma de dosagem alternativa disponível (líquido oral) que não exigisse manipulação. Em ambos os casos, a preferência do paciente era para uma forma de dosagem sólida que só poderia ser fornecida como meio comprimido.

Resumo do estudo observacional

- 90% das manipulações de comprimidos observadas necessitaram de metade ou um quarto da dose original do comprimido.
- Em 5% das observações, a manipulação foi realizada porque o paciente não queria tomar a forma farmacêutica em líquido oral.

2.2.3.1 ESTUDO OBSERVACIONAL DA LITERATURA:

Um estudo^[49] relatou a observação da manipulação de formas farmacêuticas orais sólidas durante rondas de médicos em serviços geriátricos. A partir de 160 observações em seis rondas de médicos, 29 residentes verificaram que um total de 75 medicamentos foram modificados pela equipe de enfermagem antes da administração, com 32% dessas ocorrências classificadas como inapropriadas. Os métodos utilizados para trituração e administração resultaram em mistura de medicamentos, vazamento e administração incompleta. Os funcionários relataram recursos adequados, mas a falta de conhecimento sobre como localizar e usar recursos foi evidente. O estudo piloto concluiu que era necessário melhorar o treinamento do pessoal sobre como usar os recursos disponíveis para reduzir a alta incidência de trituração inapropriada de medicamentos observada no processo.

2.2.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES

- COMPRIMIDOS

O grupo considerou que, quando os comprimidos são divididos, embora existam limitadas evidências disponíveis, o risco dessa manipulação é aumentado se as propriedades do comprimido forem alteradas (como por exemplo com comprimidos com liberação estendida ou com revestimento entérico) ou se o comprimido possuir um formato incomum. O risco também pode ser aumentado se o comprimido não for sulcado.

O grupo considerou que haviam algumas evidências para apoiar o uso de cortadores de comprimidos para a partição de comprimidos com formato uniforme e que esse método provavelmente reduz o risco de não obtenção da dose pretendida.

O grupo discutiu os riscos teóricos de se dividir ou triturar comprimidos com modificação dos mecanismos de liberação bem como as possibilidades de liberação de dose alterada a partir de comprimidos manipulados. O grupo concordou que os comprimidos com esta formulação não deveriam ser manipulados, sem discussão específica com prescritores e/ou farmacêuticos, a menos que informações do fabricante permitam isso.

O grupo considerou que, para a dispersão de comprimidos com a finalidade de tomar uma dose proporcional, o método não deve ser realizado a menos que a solubilidade dos ingredientes ativos seja conhecida.

O potencial de confusão causado pelo uso de intervalos de dose foi discutido e o grupo concluiu que os prescritores podem considerar a dose arredondada mais aceitável. O grupo apontou a necessidade de incluir orientação em torno do arredondamento de dose, usando uma base de limites de farmacopeia para o conteúdo do fármaco. O arredondamento de dose (para cima ou para baixo) dentro de 10% seria aceitável.

2.2.5 RECOMENDAÇÕES PARA COMPRIMIDOS

- Quando a preferência do paciente demandar a manipulação do comprimido, certifique-se de que as implicações disso sejam discutidas com o paciente/pais/cuidadores.
- Os comprimidos devem ser preferencialmente partidos para posterior dispersão ou trituração para administração de uma proporção.
- Os comprimidos só devem ser dispersos em líquido se houver conhecimento da dispersibilidade do produto ou solubilidade de ingredientes ativos e de quaisquer características especiais da formulação (por exemplo, grânulos de liberação controlada ou cápsulas e comprimidos revestidos entéricos). Poderá permanecer algum resíduo insolúvel após a dispersão ou dissolução de um fármaco conhecido por ser solúvel devido à presença de excipientes insolúveis no produto original. Os fabricantes e/ou farmacêuticos devem ser consultados.
- Partir comprimidos com auxílio de um cortador de comprimidos.
- Limpar e substituir os cortadores de comprimidos de acordo com as recomendações locais e do fabricante.
- Os comprimidos sulcados devem ser divididos ao longo da linha do sulco, pela linha mais profunda.
- Consultar um farmacêutico antes da divisão de comprimidos não sulcados.
- Não separar os comprimidos em mais de quatro segmentos ($\frac{1}{4}$) a menos que especificado pelo fabricante. Antes da administração, avalie visualmente os segmentos do comprimido que devem apresentar tamanhos iguais.
- Os segmentos restantes do comprimido devem ser gerenciados de acordo com a política local da instituição.
- Quando triturar comprimidos para dispersão, adicionar água no recipiente usado para trituração de modo que a perda através da transferência do comprimido triturado seja minimizada.

2.3 CÁPSULAS

2.3.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Não houve estudos identificados através da revisão sistemática que tenham considerado a manipulação de cápsulas.

2.3.2 EVIDÊNCIAS DOS QUESTIONÁRIOS

13/153 (8,5%) dos respondentes do questionário relataram a manipulação de cápsulas. Esses entrevistados identificaram 15 manipulações de oito medicamentos (aprepitante, gabapentina, loperamida melatonina, nifedipina omeprazol, secobarbital e tacrolimus). Essas manipulações incluíram cápsulas cheias de líquido de um medicamento - nifedipina.

A porcentagem da dose original da cápsula necessária nas 15 manipulações identificadas no questionário: 5/15 (33,3%) exigiu metade da dose da cápsula, 1/15 (6,6%) exigiu um quarto da dose da cápsula.

Table 16: Porcentagem requerida da dose original da cápsula no questionário

Porcentagem requerida da dose original da cápsula	Frequência identificada
25%	1
31,25%	1
50%	5
60%	1
66%	1
75%	1
80%	1
85%	1
Missing	3

Resumo do Questionário:

- As cápsulas preenchidas com forma líquida e sólida foram incluídas nos relatos de manipulação de cápsulas.
- 46,7% das manipulações de cápsulas relatadas no questionário demandaram metade ou um quarto da dose original da cápsula.

2.3.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

O estudo observacional identificou quatro manipulações de preparações de cápsulas de três fármacos (loperamida, melatonina, oseltamivir). Para estas, duas necessitaram da metade da dose original da cápsula, uma demandou um quarto da dose original da cápsula e a outra exigiu um oitavo da dose original. Onde as manipulações foram observadas, as cápsulas foram abertas, o conteúdo disperso em água e uma proporção utilizada para administração.

Resumo do estudo observacional:

As manipulações de cápsulas exigiram metade, um quarto ou um oitavo da dose original de cápsula.

2.3.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES – CÁPSULAS

O grupo observou a falta de evidência disponível para manipulações de cápsulas. O estudo observacional e o questionário forneceram evidências de que manipulações de cápsulas estão sendo realizadas na prática clínica pediátrica. O grupo, portanto, considerou e discutiu os diferentes tipos de formulação de cápsulas e concordou que, a menos que seja concebido como uma formulação de aspensão (cápsula que é aberta para dispersão do conteúdo antes da administração), as cápsulas não devem ser abertas para obter uma proporção do conteúdo de medicamentos. Para cápsulas cheias de líquido, o volume de enchimento da cápsula deve ser conhecido antes da obtenção de uma proporção da dose de medicamento. O grupo discutiu as evidências limitadas disponíveis e usou seus conhecimentos através desta discussão para desenvolver as recomendações.

2.3.5 RECOMENDAÇÕES DA CÁPSULA

- A menos que uma cápsula seja projetada como uma formulação de aspersão, não abra as cápsulas para utilizar uma proporção do seu conteúdo sem consultar um farmacêutico.
- Não dispersar o conteúdo de uma cápsula para uso de uma proporção sem conhecimento das características de solubilidade.
- O conteúdo de cápsulas só deve ser disperso em líquido se houver conhecimento da dispersibilidade do conteúdo, solubilidade de ingredientes ativos ou de quaisquer características especiais da formulação (por exemplo, grânulos de liberação controlada) ou da cápsula (por exemplo revestimento entérico). Os fabricantes e/ou farmacêuticos devem ser consultados.
- Evite remover o conteúdo de cápsulas preenchidas com líquido sempre que possível.
- Para cápsulas preenchidas com líquido, onde o volume de enchimento da cápsula é conhecido, retire o volume calculado necessário em uma seringa para mensurar a dose requerida.

Nota: como uma agulha será necessária para extrair o conteúdo da cápsula, será necessária uma seringa IV, para evitar o perigo de administração intravenosa inadvertida, o volume necessário deverá ser obtido e administrado em uma operação sem interrupção. A agulha deve ser removida e descartada com segurança antes da administração.

- Descarte a parte restante da cápsula de acordo com a política local.

2.4. SACHÊS

2.4.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Nenhum estudo sobre a manipulação de sachês foi identificado através da revisão sistemática.

2.4.2 EVIDÊNCIAS DOS QUESTIONÁRIOS

2/153 (1,3%) dos entrevistados no questionário relataram a manipulação de sachês; nos dois casos, Gaviscon (composto de alginato) estava envolvido. Uma manipulação exigiu um quarto do sachê e a segunda manipulação relatou que a dose necessária variou, dependendo do volume de alimento.

Resumo do questionário

Para uma preparação, um quarto do sachê de composto alginato (Gaviscon infantil) foi requerido, isso foi relatado como manipulado. (Com Gaviscon Infantil, uma “dose” é metade de um sachê duplo). Supôs-se que, quando os entrevistados relataram que metade ou um quarto da dose era necessária que esta fosse metade de um sachê duplo).

2.4.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Havia 30 manipulações de quatro medicamentos: vigabatrina, sulfato de morfina (MST), Gaviscon (composto alginato) e Movicol (macrogol 3350). Para as 16 manipulações relatadas sobre o Gaviscon (composto de alginato), a dose requerida não foi especificada, pois estava relacionada ao volume de alimento que estava sendo ingerido. Para os outros, seis necessitaram da metade da dose original de sachê, três exigiram 75%, três exigiram 40% e um exigiu 80% da dose original de sachê (uma manipulação relatada não especificou a dose necessária). Onde as manipulações foram observadas, os sachês foram dispersos em água e uma proporção tomada para administração: em doze manipulações de sachê observadas, o conteúdo do sachê pareceu completamente disperso antes do uso de uma proporção para administração. Em todos os casos, a dose foi retirada do fundo do recipiente.

Resumo do estudo observacional

30% das manipulações de sachê identificadas no estudo observacional exigiram metade ou um quarto da dose original do sachê.
Para todas as manipulações observadas, o conteúdo do sachê foi disperso em água e a dose extraída do fundo do recipiente.

2.4.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES - SACHÊS

O grupo observou a falta de evidência disponível para manipulações de sachê. O estudo observacional e o questionário forneceram evidências de que manipulações de sachê estão sendo realizadas na prática clínica pediátrica. O grupo discutiu que os conteúdos de sachê são projetados para serem dispersos para alcançar a administração da dose total. Se as características de solubilidade do fármaco são desconhecidas, o sachê não deverá ser disperso para o uso de uma proporção. Se não houver outra opção, seria mais preciso pesar/medir a proporção necessária do sachê, depois dispersar em um volume adequado e administrar o volume total e lavar e administrar qualquer sólido restante no copo/dispositivo de dosagem. O grupo discutiu as evidências limitadas disponíveis e debateu seus conhecimentos para desenvolver as recomendações.

2.4.5 RECOMENDAÇÕES SOBRE A MANIPULAÇÃO DE SACHÊS

- Não dispersar o conteúdo de um sachê para uso de uma proporção sem conhecimento das características de solubilidade do fármaco.
- Rejeitar a parte restante de acordo com a política local

2.5 LÍQUIDOS PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL

2.5.1 EVIDÊNCIAS GERAIS

Não foram identificados estudos através da revisão sistemática que considerassem a manipulação de líquidos para administração oral. Não foram identificadas manipulações de líquidos para manipulações de administração oral no estudo observacional ou relatadas por respondentes dos questionários. O grupo discutiu que, embora a diluição de líquidos aquosos claros possa ser direta, a diluição e a dosagem precisa de líquidos ou suspensões viscosas, não aquosas, podem ser mais difíceis. Fatores como viscosidade, compatibilidade e miscibilidade do líquido e diluente e, adicionalmente para suspensões, a possibilidade de ressuspender a suspensão diluída deve ser levada em consideração. O grupo não tinha evidências disponíveis e usou seus conhecimentos e discussão informal para desenvolver as recomendações.

2.5.2 RECOMENDAÇÕES PARA A ADMINISTRAÇÃO DE LÍQUIDOS ORAIS

- Os volumes menores que 5 mL devem ser administrados com auxílio de uma seringa oral.
- Se forem necessários pequenos volumes de medicamentos líquidos orais (menos de 0,1 mL), eles devem ser diluídos para garantir que um volume possa ser medido com precisão. Consulte o farmacêutico.
- Se a diluição for realizada, esta deverá se basear na dose a ser administrada e os líquidos diluídos não devem ser armazenados para uso futuro.
- Certifique-se de que o diluente escolhido é compatível com o medicamento.

2.6 SOLUÇÕES PARA NEBULIZAÇÃO

2.6.1 EVIDÊNCIAS EM REVISÕES SISTEMÁTICAS

Não foram identificados estudos através da revisão sistemática que considerassem manipulação de soluções para nebulização.

2.6.2 EVIDÊNCIAS DOS QUESTIONÁRIOS

22/153 (14,4%) dos entrevistados relataram a manipulação de soluções para nebulização: todas sobre brometo de ipatrópio requerido pela metade 13/22 (59,1%) e um quarto da dose original 7/22 (31,8%) (em dois relatos não foram especificadas as doses fornecida).

Resumo do questionário:

Relatos de manipulação de um fármaco (brometo de ipatrópio) nos quais metade ou um quarto da dose original foi requerida.

2.6.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Foram identificadas quatro manipulações, todas de brometo de ipatrópio, que visava obter metade da dose do produto comercialmente disponível.

Resumo do estudo observacional:

Foram identificadas manipulações de um medicamento (brometo de ipatrópio) nas quais metade da dose original foi demandada.

2.6.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES - SOLUÇÕES PARA NEBULIZAÇÃO

O grupo observou a falta de evidências disponíveis para manipulações de soluções para nebulização. O estudo observacional e o questionário forneceram evidências de que as manipulações da solução de nebulização para o brometo de ipatrópio estão sendo realizadas na prática clínica pediátrica. O grupo discutiu as evidências limitadas disponíveis e usou seus conhecimentos através desta discussão para desenvolver as recomendações.

2.6.5 RECOMENDAÇÕES PARA A MANIPULAÇÃO DA SOLUÇÃO DE NEBULIZAÇÃO

- Aspirar do frasco o volume relativo a dose requerida com uma seringa e adicionar à câmara do nebulizador. Nota: se for necessária uma agulha para extrair o conteúdo do nebulizador, será necessária uma seringa IV, assegure-se de que a seringa e o conteúdo não utilizado sejam devidamente e imediatamente descartados.
- Para evitar o perigo de administração intravenosa inadvertida, soluções de nebulização devem ser preparadas e adicionadas à câmara de nebulização em uma operação sem interrupção.
- O diluente recomendado deve então ser adicionado à câmara do nebulizador e a solução misturada com uso de um dispositivo adequado, de preferência estéril.

2.7 INJEÇÕES INTRAVENOSAS

2.7.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Não foram identificados estudos que tenham considerado a manipulação de injeções intravenosas através da revisão sistemática.

2.7.2 EVIDÊNCIAS DO QUESTIONÁRIO

19/153 (12,4%) dos entrevistados no questionário relataram a manipulação de medicamentos intravenosos. Esses entrevistados identificaram 22 manipulações de 13 medicamentos (amoxicilina, clindamicina, dexametasona, enoxaparina, gentamicina, midazolam, morfina, fenitoína, potássio, ranitidina, salbutamol e vancomicina, vitamina K).

As percentagens de doses intravenosas originais requeridas nas 22 manipulações identificadas no questionário.

Tabela 17: Porcentagem da dose intravenosa original do questionário

Porcentagem necessária da dose intravenosa original	Frequência identificada
0,7%	1
1,2%	1
2%	3
3%	1
4,4%	1
5%	1
5,7%	2
6,4%	1
7%	1
7,7%	1

Porcentagem necessária da dose intravenosa original	Frequência identificada
8,8%	2
11,2%	1
12%	1
19%	1
40%	1
50%	1
70%	1
Desconhecido	1

Resumo do questionário

68,2% das manipulações de injeção intravenosa relatadas demandaram <10% da dose original

2.7.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Houve 65 manipulações de 18 fármacos intravenosos (aciclovir, dinoprostona, fentanil, hidrocortisona, indometacina, insulina, liotirona, midazolam, omeprazole, fenobarbital, ranitidina, rifampicina, salbutamol, suxametônio, teicoplanina, hormônio adrenocorticotrófico sintético, vancomicina e vecurônio). Essas manipulações exigiram a diluição adicional de uma solução reconstituída ou preparada para obtenção do volume suficiente para medida e administração da dose requerida.

2.7.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES - INJEÇÕES INTRAVENOSAS

O grupo observou a falta de evidência disponível sobre as manipulações de injeções intravenosas. O estudo observacional e o questionário forneceram evidências de que manipulações de formulações injetáveis estão sendo realizadas na prática clínica neonatal e pediátrica. O grupo discutiu as manipulações de injeção intravenosa que requerem uma diluição adicional para obter a dose necessária. O potencial de erro de medicação devido à necessidade de cálculos

adicionais e medidas de dose foi discutido e a importância das diretrizes locais/hospitalares para ajudar com este processo foi acordada. O volume de líquido no corpo da seringa/agulha pode representar uma substancial dose adicional, particularmente quando há uma pequena medida de volume de produtos de alta potência. Para garantir que o medicamento que está no centro da seringa não é administrado erroneamente, a importância de adicionar o volume medido do medicamento em uma seringa à seringa separada contendo o diluente deve ser destacada. O grupo discutiu as evidências limitadas disponíveis e usou seus conhecimentos através desta discussão para desenvolver as recomendações.

2.7.5 RECOMENDAÇÕES PARA INJEÇÕES INTRAVENOSAS

Nota: A diluição ou reconstituição de acordo com as instruções do fabricante não é considerada uma manipulação nestas diretrizes.

- Consulte diretrizes hospitalares/locais antes de qualquer manipulação de uma preparação intravenosa.
- Certifique-se de que o diluente escolhido é compatível com o produto injetável.
- A medida de volumes inferiores a 0,1 mL deve ser evitada (com exceção da insulina medida em seringas de insulina). Se for necessário obter um volume inferior a 0,1 mL, a dose necessária deve ser mensurada após uma diluição adequada.
- Ao diluir ainda mais uma preparação por injeção intravenosa, não adicione o diluente à seringa que contenha o medicamento. Certifique-se de que o medicamento é retirado em uma seringa e adicionado ao diluente que está em uma seringa separada. Misture o fármaco e diluente ativos e retire o volume necessário para uma seringa separada.
- A Agência Nacional de Segurança do Paciente britânica (NPSA) reporta algumas manipulações de injetáveis realizadas em farmácia em NPSA/2007/20: Promovendo o uso mais seguro de medicamentos injetáveis. “Promoting safer use of injectable medicines”: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59812>

2.8 INJEÇÕES PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

2.8 EVIDÊNCIAS GERAIS

Não foram identificados estudos através da revisão sistemática que considerassem a manipulação de injeções para administração subcutânea. Não foram identificadas manipulações de injeções para administração subcutânea no estudo observacional ou relatadas pelos respondentes nos questionários.

2.8.2 RECOMENDAÇÕES DE INJEÇÃO SUBCUTÂNEA

Nota: diluição ou reconstituição de acordo com as instruções do fabricante não é considerada como “manipulação” neste documento.

- Consulte diretrizes locais / hospitalares antes de qualquer manipulação de uma preparação subcutânea.
- Certifique-se de que o diluente escolhido é compatível com o produto injetável.
- A medida de volumes inferiores a 0,1 mL deve ser evitada (com exceção da insulina porque é medida em seringas de insulina). Se for necessário obter um volume inferior a 0,1 mL, a dose necessária deve ser mensurada após uma diluição adequada.
- Ao diluir ainda mais uma preparação de injeção subcutânea, não adicione o diluente à seringa que contenha o medicamento. Certifique-se de que o medicamento é retirado em uma seringa e adicionado ao diluente que está em uma seringa separada. Misture o fármaco e diluente ativos e retire o volume necessário para uma seringa separada.

2.9 ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

2.9.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Não foram identificados estudos através da revisão sistemática que considerassem a manipulação de adesivos transdérmicos.

2.9.2 EVIDÊNCIAS DO QUESTIONÁRIO

20/153 (13,1%) dos entrevistados no questionário relataram a manipulação de adesivos transdérmicos. Esses entrevistados identificaram 20 manipulações de dois fármacos (hidrobrometo de hioscina e trinitrato de glicerina (GTN)). Para o hidrobrometo de hioscina, cinco manipulações exigiram metade da dose do adesivo original, nove manipulações exigiram um quarto e duas manipulações exigiram três quartos da dose do adesivo original (três manipulações relatadas não especificavam a dose necessária). A manipulação dos adesivos de GTN relatada no questionário exigiu um oitavo da dose original do adesivo.

O questionário também continha questões sobre os métodos de manipulação dos adesivos transdérmicos. 38/153 (24,8%) relataram que isso não era aplicável, pois não manipulavam adesivos transdérmicos. Dos 111 que relataram a manipulação de adesivos transdérmicos, 73 (65,8%) cortaram o adesivo para obter a dose desejada, 31 (27,9%) cobriram a fração indesejada do adesivo e 7 (6,3%) cortaram ou cobriram o adesivo. 4/153 (2,6%) dos entrevistados especificaram que reteriam porções não utilizadas de adesivos transdérmicos para uso futuro.

Resumo do questionário

80% das manipulações de adesivos transdérmicos relatadas nos questionários exigiram metade ou um quarto da dose original do adesivo.

A manipulação dos adesivos foi relatada, sobretudo com o corte da fração necessária (65,8%) ou cobertura do segmento indesejado (27,9%).

2.9.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Houve dez manipulações de adesivos transdérmicos de hidrobrometo de hioscina. Destas manipulações, quatro exigiram três quartos e três necessitaram de um quarto da dose original do adesivo (três das manipulações relatadas não especificaram a dose necessária). Observou-se que a parte de interesse do adesivo transdérmico foi cortada com tesoura, para administração de uma fração e o segmento restante foi mantido para uso futuro.

Resumo do estudo observacional

Foi identificada a manipulação do adesivo transdérmico de um fármaco (hidrobrometo de hioscina) na qual metade, um quarto ou três quartos da dose original foram necessários.

2.9.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES - ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

O grupo observou a falta de evidência disponível para manipulações transdérmicas. O estudo e o questionário observacional forneceram evidências de que as manipulações de adesivos transdérmicos (principalmente de hidrobrometo de hioscina) estão sendo realizadas na prática clínica pediátrica. O grupo discutiu os diferentes mecanismos de liberação de adesivos transdérmicos e observou que o mesmo fármaco pode ser administrado por diferentes mecanismos de liberação se os adesivos forem feitos por diferentes fabricantes. Foi acordado que os adesivos de reservatório não deveriam ser manipulados, pois isso permitirá o escape de fármacos da área de corte do remendo, levando potencialmente a liberação da dose. O grupo considerou que o tamanho e a forma do adesivo devem ser levados em consideração antes da manipulação. O grupo concordou que a divisão em mais de 4 segmentos possui o risco de introduzir novas imprecisões e deve ser evitada. O grupo discutiu as evidências limitadas disponíveis e usou seus conhecimentos através desta discussão para desenvolver as recomendações.

2.9.5 RECOMENDAÇÕES DO ADESIVO TRANSDÉRMICO

Nota: diferentes marcas do mesmo medicamento podem ter diferentes sistemas de liberação dentro do adesivo que podem não ser equivalentes no modo ou na frequência em que o medicamento é liberado.

- Antes da manipulação de qualquer adesivo transdérmico, verifique com o departamento de farmácia quais são as suas características de liberação (ou seja, se o adesivo possui matriz ou reservatório contendo o fármaco).
- Não manipule adesivos transdérmicos com reservatório.
- Quando for necessária uma proporção de um adesivo transdérmico de matriz, corte com tesoura ao longo do comprimento total do adesivo para produzir segmentos simétricos.
- Não corte adesivos em mais de 4 segmentos
- Siga as políticas locais de armazenamento ou descarte o restante do adesivo.

2.10 SUPOSITÓRIOS

2.10.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Um estudo^[50] foi identificado através da revisão sistemática sobre a manipulação de supositórios. Este estudo pediu aos anestesiologistas que dividissem os supositórios de acetaminofeno (paracetamol) usando a técnica que eles usariam na prática. Isso resultou em grande variação da dose pretendida a saber: (i) 40 mg (variação entre 30-78 mg), (ii) 53 mg (variação entre 27-79 mg), (iii) 60 mg (variação entre 47-82 mg), (iv) 80 mg (variação entre 38-92 mg), (v) 162 mg (variação entre 112-250 mg), (vi) 217 mg (variação entre 113-259 mg).

Resumo das evidências sobre supositórios

Um estudo sobre a partição de supositórios encontrou grande variação nas doses resultantes.

2.10.2 EVIDÊNCIAS DOS QUESTIONÁRIOS

15/153 (9,8%) dos respondentes do questionário relataram a manipulação de supositórios. Esses entrevistados identificaram 15 manipulações de quatro medicamentos (paracetamol, diclofenaco, glicerina e hidrato do cloral). Destas manipulações, sete necessitaram da metade da dose original do supositório, uma exigiu três quartos, uma exigiu dois terços da dose original do supositório, e outra exigiu 48% da dose original (três manipulações relatadas não especificaram a dose necessária). Duas manipulações de supositórios de glicerina foram relatadas indicando a retirada de lascas ou esferas (com o uso de um boleador)

Ao longo do questionário, os entrevistados foram inqueridos sobre os métodos de manipulação de supositórios. 69/153 (45,1%) relataram que não cortavam supositórios. Dos 83 que relataram corte de supositórios, 50/83 (60,2%) referiram o corte longitudinal e 32/83 (38,6%) corte transversal; um entrevistado relatou cortar transversalmente e longitudinalmente.

Resumo do questionário:

53,3% das manipulações de supositórios relatadas no questionário demandaram metade ou um quarto da dose original do supositório.

2.10.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Houve seis manipulações de supositórios envolvendo três medicamentos (diclofenaco, paracetamol, glicerina) que visaram atingir a dose requerida. Destas manipulações, uma exigiu três quartos e três necessitaram de metade da dose original do supositório (uma das manipulações relatadas não especificou a dose necessária). Uma manipulação exigiu 87% da dose original. No local em que as manipulações foram observadas, os supositórios foram cortados com tesoura.

Reumo do estudo observacional

66,7% das manipulações de supositórios observadas exigiram metade ou um quarto da dose original do supositório.

2.10.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES - SUPOSITÓRIOS

O grupo observou as evidências disponíveis sobre a manipulação de supositórios são muito limitadas. Além disso, o grupo reconheceu que a distribuição do medicamento ao longo do supositório pode não ser homogênea. O estudo observacional e o questionário forneceram evidências de que manipulações de supositórios estão sendo realizadas na prática clínica neonatal e pediátrica. O grupo discutiu que as respostas dos questionários não mostraram consistência na direção dos supositórios de corte. O grupo concordou que o método que poderia produzir metades mais precisas para avaliação visual seria o corte longitudinal do supositório. O grupo também está ciente do uso de lascas ou bolinhas de glicerina na prática. Nenhuma evidência foi encontrada para apoiar esta abordagem e o grupo não a recomenda. O grupo discutiu as evidências disponíveis e usou seus conhecimentos nesta discussão para desenvolver as recomendações.

2.10.5 RECOMENDAÇÕES DE SUPOSITÓRIO

- Consulte o farmacêutico para identificar se a distribuição do medicamento é homogênea dentro do supositório.
- Corte os supositórios longitudinalmente, a partir da ponta da base usando uma lâmina de bisturi⁴.
- Avalie visualmente os segmentos do supositório para estabelecer se eles aparentam tamanho igual antes da administração.
- Gerencie o restante dos segmentos de supositório de acordo com a política local.

⁴ Nota do tradutor: visando garantir a exatidão da dose.

2.11 ENEMAS

2.11.1 EVIDÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Não foram identificados estudos através da revisão sistemática que consideraram a manipulação de enemas.

2.11.2 EVIDÊNCIAS DO QUESTIONÁRIO

6/153 (3,9%) dos respondentes do questionário relataram a manipulação de enemas. No total, seis casos de enemas a base de fosfato estavam envolvidos. Destas manipulações, cinco exigiram metade da dose de enema (um relato não especificou a dose necessária).

Ao longo do questionário, os entrevistados foram inqueridos sobre os métodos de manipulação de enemas. 73/153 (47,7%) relataram que isso não era aplicável, pois não manipulavam enemas. Dos 75 que relataram manipular enemas: 51/75 (68%) responderam que descartavam a proporção indesejada primeiro e depois administravam o restante, 15/75 (20%) administravam a proporção requerida e descartavam o restante e 9/75 (12%) retiravam a proporção necessária para administração.

Resumo do questionário:

- Um medicamento (enema a base de fosfato) foi relatado como manipulado, para o qual metade da dose original do enema era necessária.
- As manipulações de enemas foram relatadas como descarte da proporção indesejada primeiro e administração do restante (68%), administração prévia da proporção requerida e descarte do restante (20%) ou retirada e administração da proporção requerida (12%).

2.11.3 EVIDÊNCIAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL

Não foram identificadas manipulações que envolvessem enemas durante o estudo observacional.

2.11.4 EVIDÊNCIAS QUE FUNDAMENTARAM AS RECOMENDAÇÕES - ENEMAS

O grupo observou a falta de evidência disponível para manipulações de enema. O questionário forneceu evidências de que manipulações de enemas de fosfato estão sendo realizadas na prática clínica pediátrica. O grupo concordou que o método mais apropriado para obter uma proporção é retirar e descartar a proporção que não é necessária, assumindo que a embalagem original e o bico estejam adequados para a administração. Quando este não for o caso, a dose requerida deve ser removida para um recipiente adequado para administração. O grupo discutiu as evidências limitadas disponíveis e usou seus conhecimentos através desta discussão para desenvolver as recomendações.

2.11.5 RECOMENDAÇÕES PARA A MANIPULAÇÃO DE ENEMAS

- Retirar do recipiente a proporção do enema que não é necessária e descartar, usando uma seringa e agulha, e administrar o restante do recipiente original do enema.

- Nota: se for necessária uma agulha para extrair o conteúdo de enema, assegure-se de que a seringa e o conteúdo não utilizado sejam descartados imediatamente.

- Se o bico do recipiente de enema não for adequado para administração, a dose necessária deve ser retirada e administrada por meio de um tubo retal adequado.

3.1 RECOMENDA-SE À INDÚSTRIA FARMACÊUTICA QUE

- Esteja ciente da carência de evidências relacionadas à manipulação de medicamentos nos serviços de saúde para obtenção de doses adequadas para administração.
- Tome nota dos resultados da pesquisa dentro deste guia e esteja preparada para apoiar os profissionais em seus pedidos de informações sobre manipulações de medicamentos.
- Considere as seguintes necessidades:
- Unidade de dose menor para a solução de nebulização de ipatrópio (125 microgramas).
- Tamanho menor de adesivos transdérmicas de hioscina (equivalente a $\frac{1}{4}$ e metade das doses existentes), para redução da salivação excessiva em crianças com paralisia cerebral.
- Uma preparação de anti-ácido de alginato em doses menores disponível em sachês para adição em alimentos.
- Reconheça que as crianças podem exigir uma série de doses que requerem manipulação de formas farmacêuticas para adultos.

3.2 RECOMENDA-SE ÀS AGÊNCIAS REGULADORAS QUE

- Reconheçam a possibilidade de manipulação para a população pediátrica.
- Reconheçam a falta de evidências e incentivem a indústria farmacêutica a fornecer evidências quando razoável e disponível.

3.3 RECOMENDA-SE AOS HOSPITAIS E ORGANIZAÇÕES SIMILARES QUE²

- Levem estas diretrizes para ciência do Diretor Médico e Chefes de Farmácia e Enfermagem.
- Discutam as recomendações deste documento e produzam suas próprias orientações locais para a equipe de saúde.

3.4 RECOMENDA-SE PESQUISAS FUTURAS QUE

- Busquem gerar evidências sobre as manipulações que estão sendo realizadas. Há pouco conhecimento científico sobre a manipulação de produtos específicos que estão ocorrendo na prática no Reino Unido ou evidências mais generalizáveis para produtos em outros países.
- Considerem o foco em pesquisa acerca da manipulação de comprimidos, pois são as mais comuns realizadas e na medida de pequenos volumes, que é motivo de preocupação para muitos praticantes.
- Busquem evidências sobre a validade da manipulação de medicamentos contendo fármacos reconhecidos pelo estreito índice terapêutico (por exemplo, digoxina/varfarina).

5 Nota do tradutor: O grupo de trabalho responsável pela pesquisa e elaboração das diretrizes fez recomendações para os hospitais da rede do sistema público britânico de saúde. Entende-se, contudo, que as mesmas são aplicáveis aos serviços do sistema público e privado de saúde no Brasil.

1. Footitt AR. Dose accuracy in paediatric medicine. *British Journal of Pharmaceutical Practice*. 1983; 5: 16-17,20, 22, 26-27
2. Walker J, Abdulsalam A, et al. Multiple-scored tablets. Weight and content uniformity of subdivisions and the distribution of active constituent within and between tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1978; 30: 401-406
3. Hill SW, Varker AS, et al. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2009; 15: 253-261
4. Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2003; 9: 401-407
5. Rashed SM, Nolly RJ, et al. Weight variability of scored and unscored split psychotropic drug tablets. *Hospital Pharmacy*. 2003; 38: 930- 934
6. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability of pharmacist- dispensed split tablets. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2002; 42: 200-205
7. Teng J, Song CK, et al. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2002; 42: 195-199
8. Tuleu C, Grange J, Seurin S. The need for paediatric formulation: oral administration of nifedipine in children, a proof of concept. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2005; 15: 319-324
9. Zaid AN, Ghosh, AA. Compliance of scored tablet halves produced by Palestinian pharmaceutical companies with the new European Pharmacopoeia requirements. *Archives of Pharmacal Research* 2011, 34, 1183-1189
10. Horn LW, Kuhn RJ, Kanga JF. Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. *The Journal of Pediatric Pharmacy Practice*. 1999; 4: 38-42

11. Tahaineh LM, Gharaibeh SF. Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *Journal of Pharmacy Practice* 2012; 25: 471-476
12. Helmy SA. Tablet Splitting: Is it worthwhile? Analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 16 commonly used medications in the outpatient setting. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2015; 21: 76-86
13. Vranic E, Uzunovic A. Comparison of some physical parameters of whole and scored Lisinopril and Lisinopril / Hydrochlorothiazide tablets. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2008; 8: 391-395
14. Costa P, Amaral H, Sousa Lobo JM. Dissolution characteristics of divisible tablets. *S.T.P. Pharma Sciences*. 2000; 10: 373-377
15. Stockis A, De Bruyn S, et al. Pharmacokinetic profile of a new controlled-release isosorbide-5-mononitrate 60 mg scored tablet (Monoket Multitab®). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002; 53: 49-56
16. Stimpel M, Vetter H, et al. The scored tablet – a source of error in drug dosing? *Journal of Hypertension*. 1985; 3 (Suppl 1): 97-99
17. Erramouspe J, Jarvi EJ. Effect on dissolution from halving methylphenidate extended-release tablets. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1997; 31: 1123-1126
18. Mandal TK. Effect of tablet-integrity on the dissolution rate of sustained- release preparations. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1996; 21: 155-157
19. Shah VP, Yamamoto LA, et al. Analysis of in vitro dissolution of whole vs. half controlled-release theophylline tablets. *Pharmaceutical Research*. 1987; 4: 416-419
20. Simons KJ, Frith EM, Simons FER. Dissolution and bioavailability studies of whole and halved sustained-release theophylline tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1982; 71: 505-511
21. Kayitare E, Vervaet C, Ntawukulilyayoa JT, Seminegaa B, Van Bortel, Remon JP. Development of fixed dose combination

- tablets containing zidovudine and lamivudine for paediatric applications, *International Journal of Pharmaceutics* 370 (2009) 41–46
22. Broadhurst EC, Ford JL, et al. Dose uniformity of samples prepared from dispersible aspirin tablets for paediatric use. *European Journal of Hospital Pharmacy Science*. 2008; 14: 27-31
 23. Boggie DT, DeLattre ML, et al. Accuracy of splitting unscored valdecoxib tablets. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2004; 61: 1482-1483
 24. Cook TJ, Edwards S, et al. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2004; 44: 583-586
 25. McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 193-197
 26. Powers JE, Cascella PJ. Comparison of methods used to prepare tablets for nasogastric tube administration. *Journal of Pharmacy Technology*. 1990; 6: 60-62
 27. Verrue C, Mehuys E, et al. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *Journal of Advanced Nursing*. 2010; 67: 26-32
 28. Williams MC, Tsibris JCM, et al. Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2002; 187: 615-619
 29. Van Vooren L, De Spiegeleer B, et al. Statistical analysis of tablet breakability methods. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2002; 5: 190-198
 30. van Riet-Nales DA, Doeve ME, 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. *International Journal of Pharmaceutics* 2014; 466: 44–51
 31. Habib WA, Alanizi AS, et al. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2014; 22: 454–459

32. Cleary JD, Evans PC, et al. Administration of crushed extended-release pentoxifylline tablets: bioavailability and adverse effects. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1999; 56: 1529-1534
33. Ferron GM, Ku S, et al. Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2003; 60: 1324-1329
34. MacKintosh DA, Baird-Lambert J, Buchanan N. Theo-Dur: No loss of sustained-release effect with chewing or crushing. *Australian & New Zealand Journal of Medicine*. 1985, 15: 351-352
35. Moreland TA, McMurdo MET, McEwen J. Multiple dose comparison of a whole 240 mg verapamil sustained-release tablet with two half tablets. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 1989; 10: 311-319
36. Primrose WR, Clee MD, et al. Alteration of pharmacokinetics after halving a slow-release theophylline tablet. *Pharmatherapeutica*. 1983; 3: 429-432
37. Fagerström P-O. Pharmacokinetics of whole and half Theo-Dur tablets. *European Journal of Respiratory Diseases. Supplement 109*, 1980; 61: 62-66
38. McEwen J, Durnin C, et al. Sustained-release verapamil: multiple-dose pharmacokinetic comparison of 120 mg and 240 mg tablets and the effect of halving a 240 mg tablet. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1989; 13 (Suppl 4): S57-S59
39. Corbett AH, Haseeinipour MC, et al. Pharmacokinetics of generic and trade formulations of lamivudine, stavudine and nevirapine in HIV-infected Malawian children. *Antiviral Therapy*. 2010; 15: 83-90
40. Choe HM, Stevenson JG, et al. Impact of patient financial incentives on participation and outcomes in a statin pill-splitting program. *American Journal of Managed Care*. 2007; 13: 298-304
41. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient

- acceptance. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1999; 56: 2542-2545
42. Rindone JP. Evaluation of tablet-splitting in patients taking lisinopril for hypertension. *Journal of Clinical Outcomes Management*. 2000; 7: 22-24
 43. Weissman EM, Dellenbaugh C. Impact of splitting risperidone tablets on medication adherence and on clinical outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2007; 58: 201-206
 44. Carr-Lopez SM, Mallett MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1995; 52: 2707-2708
 45. Duncan MC, Castle SS, Streetman DS. Effect of tablet splitting on serum cholesterol concentrations. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2002; 36: 205-209
 46. Gee M, Hasson NK, et al. Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2002; 8: 453-458
 47. Lucas-Bouwman ME, Roorda RJ, et al. Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? *Archives of Disease in Childhood*. 2001; 84: 347-348
 48. Parra D, Beckey NP, et al. Effect of splitting simvastatin tablets for control of low-density lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Cardiology*. 2005; 95: 1481-1483
 49. Mercovich N, Kyle GJ, Naunton M. Safe to crush? A pilot study into solid dosage form modification in aged care. *Australasian Journal on Ageing* 2014; 33: 180-184
 50. Kim TW, Rognerud CL, Ou C-N. Accuracy in the alteration of acetaminophen suppositories. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 100:1303-1305

4.1 REFERÊNCIAS QUE FORNECERAM APOIO PARA O ESTUDO

- Richey, R.H., Craig, J.V., Shah, U.U, Ford, J.L., Barker, C.E., Peak, M., Turner, M., Nunn, A.J. (2012) The manipulation of drugs to obtain the required dose: Systematic review, *Journal of Advanced Nursing* 68, 2103-2112
- Richey, R.H., Craig, J.V., Shah, U.U, Ford, J.L., Barker, C.E., Peak, M., Turner, M., Nunn, A.J. (2013) Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children, *European Journal of Hospital Pharmacy*, 20:3-7 (doi:10.1136/ejhpharm-2012-000133)
- Richey R.H., Shah U.U., Ford J.L., Craig J.V., Barker C.E., Peak M., Nunn A.J., Turner M.A., (2013) Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence, *BMC Pediatrics* 2013, 13:81 doi:10.1186/1471-2431-13-81
- Richey, R.H., Craig, J.V., Shah, U.U, Nunn, A.J., Turner, M., Barker, C.E., Ford, J.L., Peak, M. (2013) MODRIC, Manipulation of drugs in children, *International Journal of Pharmaceutics*, 457, 339-341
- Richey R.H., Shah U., Peak M., Craig J., Ford J., Barker C., Nunn A.J., Turner M.A. (2015) Manipulating Dosage Forms for Children: Understanding and Improving Practice, *European Industrial Pharmacy*, 27, 9-13
- Richey R.H., Hughes, C., Craig J.V., Shah, U.U., Ford J., Barker C., Peak, M., Nunn A.J., Turner M.A. (2017) A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice, *International Journal of Pharmaceutics*, 518, 155 – 166

4.2 REFERÊNCIAS QUE FORNECERAM APOIO PARA O ESTUDO: APRESENTAÇÕES EM EVENTOS

- Nunn, A.J., Shah, U.U., Craig, J.V., Ford, J.L., Barker, C., Turner, M., Peak, M. Manipulation of dosage forms for accurate administration of doses to children: type, incidence, implications and guidance. 12th Congress of the ESDP, Chamonix, 2009.
- Nunn, A.J., Shah, U.U., Craig, J.V., Ford, J.L., Barker, C., Turner, M., Donnelly, C., Peak, M. Manipulation of adult dosage forms for accurate administration of doses to children: type, incidence, implications and guidance. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) Conference, 2009.
- Richey, R.H., Donnell, C, Shah, U.U., Barker, C.E., Craig, J.V., Ford, J.L., Peak, M., Turner, M.A., Nunn, A.J. An investigation of drug manipulation for dose accuracy in paediatric practice, some preliminary results, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group (NPPG) conference, 2010
- Richey, R.H., Donnell, C, Shah, U.U., Barker, C.E., Craig, J.V., Ford, J.L., Peak, M., Turner, M.A., Nunn, A.J. An investigation of drug manipulation for dose accuracy in paediatric practice European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) Conference, 2010.
- Richey, R., Donnell, C., Shah, U., Craig, J., Barker, C., Ford, J.L., Peak, M., Turner, M.A., Nunn, A. Manipulations of antimicrobial dosage forms in paediatric and neonatal practice, Manipulations 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2011
- Richey, R., Donnell, C., Shah, U., Craig, J., Barker, C., Ford, J.L., Peak, M., Turner, M.A., Nunn, A. An investigation of the manipulation of drugs to achieve the required dose in neonatal practice, European Society for Paediatric Research (ESPR), 2011. Pub: Pediatric Research 70:718 (2011)
- Richey, R., Donnell, C., Shah, U., Craig, J., Barker, C., Ford, J.L.,

Peak, M., Turner, M.A., Nunn, A. Drug manipulations to obtain the required dose identified in paediatric and neonatal practice - the MODRIC study,. European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology, ESDPP Congress, 2011

- Richey, R., Donnell, C., Shah, U., Craig, J., Barker, C., Ford, J.L., Peak, M., Turner, M.A., Nunn, A. A quantitative review of drug manipulations to obtain the required dose identified in paediatric practice - the MODRIC study, European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology, ' ESDPP Congress, 2011
- Richey R.H., Craig J.V., Shah U.U., Ford J.L., Barker C.E., Peak M., Nunn A.J., Turner M.A.. The MODRIC (manipulation of drugs required in children) study (focus session presentation) Conference presentations, European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) 2012 Pub: (<http://www.eupfi.org/Conference%202012%20webpage/Conference%20proceedings/1530-Barker-MODRIC%20guidelines%20presentation%20EuPFI%20Prague%20Sept%202012.pdf>)
- Richey, R.H., Barker, C.E., Shah, U.U., Ford, J.L., Peak, M., Craig, J.V., Nunn, A.J, Turner, M. The use of drug manipulations to obtain doses required in paediatric practice, European Academy of Paediatric Societies (EAP) 2012

TÍTULO

Manipulação de medicamentos para administração de doses precisas e reprodutíveis a pacientes pediátricos em situações nas quais inexista a disponibilidade de produtos adequados e próprios para idade no local de atendimento: diretrizes para profissionais de saúde.

TÍTULO RESUMIDO

Manipulação de medicamentos para crianças: diretrizes para profissionais de saúde.

INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica investe um tempo considerável e recursos financeiros no desenvolvimento de produtos projetados para o uso de medicamentos de forma precisa e apropriada.

Geralmente, os produtos atualmente disponíveis refletem o status do medicamento licenciado. Em particular, o grupo de idade pretendido e a rota de administração prevista no produto. Alguns produtos autorizados para bebês e crianças não estão disponíveis em formas farmacêuticas adequadas para a idade (por exemplo, omeprazol, captopril) ou a preparação disponível não é aceitável pela criança.

A manipulação de formas farmacêuticas para obtenção de uma dose pediátrica adequada pode ser demandada pela ausência de produtos disponíveis na dose pediátrica prescrita ou porque os pacientes expressam preferência por um tipo de formulação, que não é acomodado pelos produtos comerciais disponíveis, ex. crianças pequenas que preferem comprimidos mesmo que exista uma formulação líquida adequada. As dificuldades de fornecimento temporário também podem exigir que os profissionais improvisem.

A base de evidências que apoia a manipulação de medicamentos com o objetivo de obter uma dose precisa é muitas vezes insuficiente.

APÊNDICE 2: GRUPO FORMADO PARA O DESENVOLVIMENTO DAS DIRETRIZES

- Catrin Barker (Presidente), Farmacêutica, Chefe do Serviço de Farmácia do Alder Hey Children's NHS Foundation Trust (Liverpool, UK)
- Tony Nunn, Consultor em Farmácia Pediátrica
- Mark Turner, Professor e Consultor Honorário em Neonatologia, Liverpool Women's NHS Foundation Trust, University of Liverpool (UK)
- Matthew Peak, Diretor de Pesquisa da Divisão de Pesquisa Clínica do Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Cheshire, Merseyside & North Wales Medicines for Children Local Research Network
- Utpal Shah, Pesquisadora (Formulações Farmacêuticas), Cheshire, Merseyside & North Wales Medicines for Children Local Research Network
- James Ford, Diretor da Escola de Farmácia e de Ciências Biomoleculares, Liverpool John Moores University (UK)
- Jean Craig, Consultor em Pesquisa, University of East Anglia (UK)
- Roberta Richey, Pesquisadora Associada, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust
- Helen Sammons, Professor Associado em Saúde da Criança, Derbyshire Children's Hospital
- James Birchall, Representante dos pais
- Peter Timmins, Bristol Meyers Squibb
- Neil Caldwell, Farmacêutico, Wirral University Teaching Hospital NHS Foundation Trust
- Liz McArthur, Enfermeira Especialista (Clínica da Dor), Alder

Hey Children's NHS Foundation Trust

- Gemma Webster, Farmacêutica líder em Saúde de mulheres e crianças, Countess of Chester NHS Foundation Trust
- Helen Hill, Pesquisadora, Liverpool Women's NHS Foundation Trust
- Linda Matthew, National Patient Safety Agency (Agência Nacional de Segurança do Paciente)
- Mark Jackson, Diretor Substituto, QC North West
- Dan Hawcutt, Professor de Farmacologia Pediátrica, University of Liverpool
- John Gibb, Consultor Pediatra, Countess of Chester NHS Foundation Trust

O grupo também agradece as contribuições de Andy Gray (Acadêmico - SAfrica), Andy Fox (Chair Medicines Committee RCPCH), Colin Cable (RPS), Julie Williams (Pfizer), Andy Lowey (Leeds), Toni Tan (NICE), Carol Sykes (Martin House Children's Hospice), Piotr Kozarewicz (EMA), Nigel Fox MHRA, Steve Tomlin NPPG

APÊNDICE 3: FONTES ÚTEIS PARA CONSULTA

- **British National Formulary & British National Formulary for Children**
Pub: BMJ group, Pharmaceutical press, RCPCH Publications Ltd
Available at www.bnf.org and www.bnfc.org
- **SPC (Summary of Product Characteristics)**
Available direct from the manufacturer or at <http://www.medicines.org.uk/emc/>
- **Martindale: the complete drug reference**
The Pharmaceutical Press
- **AHFS (American Hospital Formulary Service) Drug Information**
American Society of Hospital Pharmacists
- **Product Manufacturer**
- **National Patient Safety (NPSA) Alerts**
Available at <http://www.npsa.nhs.uk/>
- **Databases**
PubMed, Embase, International Pharmaceutical Abstracts (IPA)
[as examples]
- **Handbook of Pharmaceutical Excipients**
The Pharmaceutical Press

Merck Index

The Merck Publishing group

Available at <http://www.rsc.org/merck-index>
- **British Pharmacopoeia**
British Pharmacopoeia Commission Secretariat of the
Medicines and Healthcare products Regulatory Authority
Available at <http://www.pharmacopoeia.co.uk/>

- **European Pharmacopoeia**

European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare

Available at <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html>

- **United States Pharmacopoeia**

US Pharmacopeial convention

Available at <http://www.usp.org/reference-standards>

APÊNDICE 4: PONTOS DE RISCOS TÉCNICOS E CLÍNICOS A CONSIDERAR

A manipulação é absolutamente necessária? A dose pode ser arredondada ou está disponível uma formulação mais apropriada?

Qual é o intervalo de dose aceitável para uso do medicamento para o paciente considerando sua condição clínica específica? Considere o estado atual do paciente e a capacidade de manipulação do fármaco (por exemplo, função hepática e renal, interações medicamentosas).

- O produto a ser manipulado foi produzido para ser submetido a essa manipulação?
- Existe evidência de que a manipulação pode ser realizada adequadamente para alcançar a precisão da dose, reprodutibilidade e manutenção da estabilidade do fármaco?
- Se falta de evidência para apoiar a manipulação, existem indicadores visíveis sobre a qualidade da manipulação que poderiam sugerir a imprecisão da dose (por exemplo, dispersão não uniforme de comprimidos)?
- Pode ser realizada uma manipulação de sucesso/boa qualidade repetidamente (ou seja, para cada episódio de dosagem)?
- Com base na capacidade de se obter repetidamente manipulações de boa qualidade e no perfil de toxicidade do medicamento, considere o risco de o paciente sofrer um efeito adverso como resultado de receber uma sobredosagem ou subdosagem > 20%.
- O departamento de farmácia está ciente da necessidade de manipulação? Já foi realizado antes e é uma prática habitual e aprovada pela farmácia?
- Onde não houver alternativas disponíveis e uma manipulação não aprovada/não reconhecida/nova deve ser realizada em uma situação aguda (dose única), isso deve ser relatado na farmácia na primeira oportunidade e um processo de gerenciamento de risco implementado.



A falta de formulações autorizadas, comercialmente disponíveis e adequadas à idade dificulta a administração de medicamentos a bebês e crianças. Muitas formulações farmacêuticas são desenvolvidas para adultos e uma proporção da dose disponível nestas formulações pode ser necessária para a administração a pacientes pediátricos. Isso pode levar à manipulação do medicamento no local de atendimento, visando atender a dose prescrita. No entanto, pouco se sabe sobre os riscos potenciais para o manipulador, para o paciente ou para manutenção da efetividade do produto. Em 2007, foi introduzida uma nova regulação para impulsionar o desenvolvimento de medicamentos adequados para crianças na Europa, contudo, serão necessários alguns anos até que os benefícios desta legislação sejam observados. Mesmo onde as formulações apropriadas para a idade são comercializadas, a necessidade de manipulação provavelmente permanecerá, uma vez que o desenvolvimento de medicamentos geralmente não leva em conta aspectos como a preferência do paciente. O desenvolvimento deste guia foi baseado em uma série de estudos realizados como parte de um projeto de pesquisa britânico denominado MODRIC (Manipulation of Drugs Required in Children - Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças).

Manipulação de Medicamentos Necessários para Crianças

Manipulation of Drugs Required in Children

Um Guia para Profissionais de Saúde
Traduzido por Elisangela da Costa Lima

