

Regulamentações, características e viabilidade da partição dos medicamentos sólidos orais segundo a legislação brasileira vigente

Regulations, characteristics and feasibility of partitioning oral solid drugs according to current Brazilian legislation

Renata Colombo* 

Filippo Clava 

Vinicius Bezerra Medeiros 

RESUMO

Introdução: A dificuldade de deglutição de formas farmacêuticas sólidas orais é coletivamente relatada por pacientes, no entanto, esta forma de medicamento ainda é a mais frequentemente prescrita. **Objetivo:** Investigar o formato, a dimensão e a viabilidade de partição dos medicamentos em formas sólidas mais frequentemente comercializados no Brasil e avaliar as regulamentações e a divulgação destas informações para a população. **Método:** A dimensão e o formato das formas sólidas orais foram obtidos a partir da coleta, análise e medição de 470 medicamentos. A viabilidade de partição foi verificada pela presença ou não de sulcos e pela leitura de suas respectivas bulas. Um levantamento bibliográfico das atuais regulamentações foi realizado e os dados de formato, dimensão e partição encontrados foram debatidos em função destas regulamentações. **Resultados:** Os comprimidos com o mesmo tipo e dose do insumo farmacêutico ativo apresentaram diferenças de dimensão relacionadas com a classificação do medicamento (referência, genérico e similar) e o laboratório farmacêutico. Os medicamentos genéricos, em geral, apresentaram dimensões maiores do que os similares e os de referência. A diferença de volume (mm^3) encontrada nos comprimidos de mesma classificação e laboratórios farmacêuticos diferentes foi de 66,00%. Considerando as informações das bulas, 90,00% dos medicamentos analisados não possuem permissão de partição. Diversos medicamentos não apresentam informações sobre a partição condizente com a RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, da Anvisa. **Conclusões:** A divulgação do formato e da dimensão dos medicamentos nos bulários e/ou embalagens podem auxiliar os pacientes com disfagia. Para maior segurança, a partição dos medicamentos não deve ser feita com base no sulco presente nos mesmos, sendo necessário consultar a bula.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos; Princípio Ativo; Saúde Coletiva; Doenças; Forma Farmacêutica Sólida Oral; Partição de Comprimido

ABSTRACT

Introduction: The difficulty in swallowing solid oral dosage forms is collectively reported by patients; however, this form of medication is still the most frequently prescribed. **Objective:** To investigate the format, dimension and viability of partitioning drugs in solid forms most frequently sold in Brazil and evaluate the regulations and the dissemination of this information to the population. **Method:** The shape and size of solid oral forms were obtained from the collection, analysis and measurement of 470 drugs. The feasibility of partitioning was verified by the presence or absence of grooves and by reading their respective package inserts. A bibliographic survey of current regulations was carried out and the format, size and partition data found were debated in terms of these regulations. **Results:** Pills with the same type and dose of the active pharmaceutical ingredient showed size differences related to the classification of the drug (reference, generic and similar) and pharmaceutical laboratory. Generic drugs, in general, had larger dimensions

Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: renatacolomb@gmail.com

Recebido: 29 mar 2023

Aprovado: 14 ago 2023

Como citar: Colombo R, Clava F, Medeiros VB. Regulamentações, características e viabilidade da partição dos medicamentos sólidos orais segundo a legislação brasileira vigente. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2023, v.11: e02175. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02175>



than similar and reference drugs. The difference in volume (mm³) of tablets of the same classification and different pharmaceutical laboratories reached 66.00%. Considering the information on the package inserts, 90.00% of the drugs analyzed do not have partition permission. Several drugs do not present information about partition consistent with Anvisa RDC n° 47. **Conclusions:** Disclosure of the format and size of medications in package inserts and/or packaging can help patients with dysphagia. For greater security, partitioning of medications should not be based on the groove present in them, and it is necessary to consult the package leaflet.

KEYWORDS: Drugs; Active Principle; Collective Health; Diseases; Solid Oral Dosage Form; Tablet Partition

INTRODUÇÃO

Dentro de um contexto global marcado pela intensa urbanização, industrialização dos alimentos, aumento da incidência de stress, sedentarismo, intensificação da poluição, entre outros fatores, observa-se um aumento no número de doenças e distúrbios na população¹.

A abordagem farmacológica é um dos principais meios de tratamento, para as inúmeras patologias físicas ou psicológicas, e a prescrição e administração de medicamentos são comuns durante o tratamento de saúde da população^{1,2}.

De acordo com a Lei n° 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, os medicamentos no Brasil são classificados em medicamentos de referência, genéricos e similares³.

Os medicamentos de referência são produtos inovadores, desenvolvidos pioneiramente por uma indústria farmacêutica. Sua qualidade, eficácia e segurança são comprovadas por meio da análise dos ensaios clínicos (para produtos novos) ou através da revisão bibliográfica de utilização em diferentes subgrupos populacionais (em caso de produtos de uso tradicional)^{3,4,5}. Eles são registrados junto ao órgão federal, responsável pela vigilância sanitária, e comercializados no país sob um nome comercial (marca)^{4,5}. Em geral, esta marca fica bem consolidada e disseminada, razão pela qual os medicamentos de referência são também conhecidos como medicamentos “de marca”⁴.

No Brasil, os pedidos de patentes destes medicamentos são protocolados e analisados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, quando concedidos, a empresa passa a ter exclusividade de produção, utilização e comercialização pelo período de 20 anos^{3,4,5,6}.

Após a expiração ou a renúncia da patente ou outro direito de exclusividade de venda, outras empresas farmacêuticas podem comercializar o mesmo produto, na forma de similares e genéricos^{3,4,5}.

Os similares apresentam o mesmo insumo ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência. São comercializados sob um nome comercial diferente daquele utilizado para o de referência^{3,4,5}.

Os medicamentos similares podem diferir em algumas características (tamanho e forma do produto; excipientes e veículos; embalagem; rótulo e prazo de validade), no entanto, a sua eficácia, segurança e qualidade devem ser equiparadas às dos medicamentos de referência e genéricos^{3,4,5}.

Os genéricos possuem o mesmo insumo farmacêutico ativo (substância que produz os efeitos terapêuticos), a mesma dose, a mesma forma farmacêutica e via de administração que os medicamentos fabricados pela empresa inovadora^{3,4,5}. No entanto, não possuem nome comercial, são vendidos pelo nome do ativo e devem conter em sua embalagem a frase “Medicamento genérico - Lei 9.787/99”^{3,5}.

O uso de medicamentos genéricos tem aumentado nos últimos anos, principalmente devido ao menor custo, sendo normalmente 20%-90% mais baratos do que os equivalentes originais⁴.

A qualidade, eficácia e segurança dos genéricos e similares, em relação ao medicamento de referência (intercambialidade), são comprovadas através dos ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência. A equivalência farmacêutica é um teste *in vitro* que comprova que o medicamento genérico e/ou similar apresenta a mesma formulação do de referência⁵. O teste de bioequivalência é aplicado para os fármacos que necessitam ser absorvidos pelo trato gastrointestinal. Consiste em ensaios *in vivo*, também denominados de biodisponibilidade relativa, para comprovar que o genérico e/ou similar tem a mesma absorção e distribuição na corrente sanguínea que o de referência⁵.

Visando facilitar a utilização e/ou obter o efeito terapêutico desejado, os medicamentos de referência, genérico ou similar estão disponíveis comercialmente sob diversas formas farmacêuticas (sólidas, líquidas, semissólidas e gasosas) e vias de administração^{7,8}.

Dentre as vias de administração mais usuais, a parenteral se restringe ao uso em hospitais e/ou sua aplicação condicionada por profissionais da saúde⁹; a tópica e de introdução (como a retal e/ou vaginal) são mais restritas para áreas dermatológica, ginecológica e/ou oftalmológica e a inalatória é geralmente a via utilizada nos tratamentos de doenças respiratórias. A administração via oral, na forma líquida ou sólida, é a que se estende para as mais diversas áreas de tratamento^{7,8}.

As formas farmacêuticas líquidas orais, embora tenham indicação para uso adulto, são encontradas comercialmente com mais disponibilidade em concentrações de uso pediátrico¹⁰. Desta forma, as formas sólidas orais são as mais amplamente prescritas, produzidas, comercializadas e administradas¹¹.

O desafio farmacêutico atualmente é encontrar formas sólidas adequadas para pacientes com dificuldade ou incapacidade de deglutição, principalmente os pediátricos e os idosos¹¹.



Um estudo publicado pela revista científica *Pediatrics* mostrou que 20%-40% das crianças não conseguem engolir comprimidos ou cápsulas de tamanho padrão¹². Esta dificuldade, contudo, não está relacionada diretamente com a idade, já que jovens possuem o mesmo bloqueio, sendo geralmente motivado por associações negativas com os medicamentos^{12,13,14}.

Adultos também possuem dificuldades de engolir as formas farmacêuticas sólidas, ainda que não apresentem bloqueios na hora de engolir alimentos ou líquidos^{13,14,15,16,17,18}. Segundo um levantamento norte-americano, 40% dos adultos possuem esta dificuldade, sendo que 8% relacionam este bloqueio com o fato de não gostar da sensação do medicamento grudado na garganta, 48% do gosto ruim que deixa na boca e 32% do fato de se engasgar com o processo de deglutição^{13,15}.

Dados de um estudo desenvolvido na Alemanha mostraram que 37,4% dos participantes já tiveram dificuldades em ingerir medicamentos na forma sólida. Destes, 24,2% relataram que a situação ocorria frequentemente e, em 70,4% desses casos, o problema não foi relatado ao médico ou não foi detectada a sua causa^{14,16}.

No Brasil, estudos mostram que a dificuldade de deglutição deste tipo de medicamento é mais frequente entre mulheres, crianças, adultos jovens e idosos, sendo o tamanho do medicamento o principal motivo^{16,17,19}.

Diversos bloqueios estão relacionados ao problema de deglutição de forma farmacêutica sólida oral, entre eles: ansiedade, hipersensibilidade e ainda razões de ordem fisiológica, como distúrbio de refluxo gastrintestinal, esclerodermia (espécie de cicatriz que pode enfraquecer o anel inferior do esôfago), além do medo de se engasgar e da aversão ao sabor do medicamento, já relatada anteriormente^{12,13,14,15,16,17,18,19}. Adicionalmente, as características físicas dos medicamentos - entre elas: o tamanho (74,6%), o tipo de superfície (70,5%), o formato (43,5%) e o sabor (22,1%) - também estão associadas ao problema^{15,18}.

A dificuldade e a limitação na ingestão de medicamentos são fatores de extrema relevância e seriedade, pois levam ao rompimento inadequado e precoce do tratamento, quando outra forma farmacêutica do medicamento não se encontra disponível comercialmente^{12,18,19,20}. Estudos mostraram ainda que a deglutição de medicações sólidas em pacientes com disfagia induzida por acidente vascular cerebral aumenta o risco de penetração laringea e aspiração laringotraqueal¹⁸.

Uma alternativa bastante empregada pelos pacientes, nos casos de dificuldade de ingestão, é a de partição ou dissolução dos medicamentos sólidos em algum tipo de líquido, como: água, leite, suco, etc. No entanto, devido ao perfil de liberação específico de cada medicamento, que define a maneira como o medicamento deve ser absorvido pelo organismo, a partição e/ou dissolução pode alterar ou anular a sua resposta farmacológica^{16,21,22,23}.

Apesar de a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 47, de 8 de setembro de 2009, ter aprimorado a forma e o conteúdo das bulas dos medicamentos comercializados no Brasil, visando garantir o acesso e a interpretação das informações de forma

segura e adequada à população e aos profissionais da saúde²⁴, algumas informações de grande relevância para a saúde coletiva, como o formato e o tamanho das formas farmacêuticas sólidas orais, ainda estão ausentes.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento acerca das regulamentações e do formato, da dimensão e da viabilidade de partição das formas sólidas orais regulamentadas pela Anvisa frequentemente prescritas e comercializadas no Brasil.

MÉTODO

Para o desenvolvimento do presente estudo, inicialmente foram realizados levantamentos sobre as principais doenças que acometem a população brasileira e os medicamentos mais prescritos para essas doenças. Este levantamento foi feito a nível nacional por meio de consultas a documentos do Ministério da Saúde e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística^{25,26,27}.

As formas farmacêuticas atualmente disponíveis para cada um destes medicamentos foram verificadas, utilizando o portal da Anvisa²⁸, e os medicamentos que estão disponíveis exclusivamente na forma de comprimido e cápsulas foram considerados para este estudo.

A partir dos levantamentos e definições citadas, deu-se início à coleta dos medicamentos, realizada por meio de colaborações firmadas com usuários e com instituições de saúde públicas e privadas.

Os medicamentos coletados foram catalogados de acordo a sua Classificação Anatômica Terapêutica Química, tipo e dose do insumo farmacêutico ativo.

Posteriormente, as dimensões e o formato (no caso dos comprimidos) foram definidos com base nas suas formas geométricas. Para medicamentos em formato oblongo e oval, por exemplo, foram consideradas a altura, largura e comprimento e para os redondos mediu-se a altura e o diâmetro²⁹.

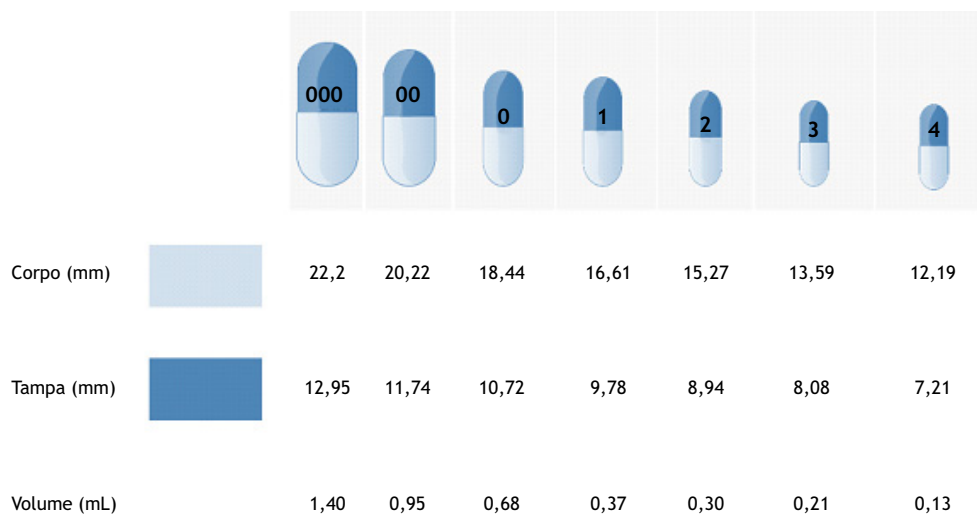
Para as cápsulas a dimensão foi obtida seguindo o padrão de medição deste tipo de forma farmacêutica e relacionando-a com a numeração das mesmas^{29,30}. Conforme este procedimento a medição deve ser feita desacoplando as duas partes (denominadas de tampa e corpo) e medindo-as separadamente. Cada parte possui uma dimensão específica e juntas geram o tamanho da cápsula (tamanho de 000 até 4), conforme apresentado na Figura 1.

Todas as medições foram realizadas utilizando um Paquímetro de Inox 150 mm (LEE Tools, Sandro André, SP).

As informações sobre a viabilidade de partição de todos os medicamentos foram levantadas verificando a existência de sulcos nos comprimidos e também consultando as informações contidas nas bulas, disponibilizadas no Bulário Eletrônico do portal da Anvisa³¹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde 2019²⁵ e o Plano Nacional de Saúde 2020-2023²⁷, nas últimas décadas tem ocorrido uma



Fonte: Adaptada pelos autores²⁹.

Figura 1. Representação dos tamanhos de cápsulas e respectivas dimensões de corpo e tampa.

mudança no perfil de adoecimento e morte da população brasileira, com uma diminuição das doenças transmissíveis e um aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Estudos da Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease*, GBD) para o Brasil mostraram que da carga total de morbidade, as DCNT representaram aproximadamente 85% do total de anos vividos com incapacidade²⁵.

As DCNT englobam uma série de doenças sendo que a hipertensão arterial, diabetes, colesterol, doenças respiratórias e renais crônicas, doenças cardiovasculares, câncer, depressão, acidente vascular cerebral e distúrbios osteomusculares constituem um problema de saúde pública de grande magnitude no Brasil^{25,27}.

Para o tratamento destas doenças, diversos medicamentos estão descritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022 e no Portal de Consultas de Medicamentos. Estes medicamentos apresentam composições variadas (único insumo farmacêutico ativo ou combinações de vários ativos) e diferentes formas farmacêuticas e vias de administração^{26,28}.

De acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química do Rename 2022, para alguns insumos farmacêuticos ativos, às formas sólidas orais são predominantes. Considerando o aparelho digestivo e metabolismo e o sistema musculoesquelético, mais de 44% dos medicamentos descritos encontram-se exclusivamente nesta forma farmacêutica. Para o sistema nervoso e o aparelho cardiovascular, estas porcentagens são superiores a 58% e 77%, respectivamente²⁶.

Características dos medicamentos sólidos avaliados

A coleta realizada neste estudo totalizou um montante de 470 medicamentos, sendo 41,00% da classe dos genéricos e os demais de referência e/ou similares.

A classificação terapêutica química das medicações obtidas - preparações hormonais sistêmicas; aparelho digestivo e

metabolismo e sistemas musculoesquelético, geniturinário, nervoso e cardiovascular (Quadro 1) - corroboram com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Ministério da Saúde que descrevem as DCNT (por exemplo: hipertensão arterial, diabetes, colesterol e depressão) como as principais doenças do sistema de saúde brasileiro^{25,27}.

Dos medicamentos obtidos, 90,00% possuem o mesmo tipo e pelo menos uma dose dos insumos farmacêuticos ativos contemplados no Rename 2022 como, por exemplo: omeprazol (10 e 20 mg), atenolol (50 e 100 mg), atorvastatina cálcica (20, 40 e 80 mg) e sinvastatina (10, 20 e 40 mg).

Para todos os insumos farmacêuticos ativos e respectivas doses foi possível obter medicamentos de diferentes laboratórios farmacêuticos, conforme apresentado no Quadro 1.

Formatos e dimensões dos medicamentos sólidos

Em relação aos formatos e às dimensões dos medicamentos, a Lei nº 9.787/1999 e a RDC nº 16, de 2 de março de 2007^{3,32}, definem que o genérico deve ser similar ao de referência que pretende ser com este intercambiável, sem preconizar claramente a permissão de variabilidade de tamanho e formato em relação ao de referência. No caso dos similares, as Leis nº 9.787/1999 e nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015, explicitam claramente que estes medicamentos podem diferir em tamanho e formato em relação ao de referência^{3,33}.

Dos 470 medicamentos analisados neste estudo, constatou-se que 41,85% dos medicamentos genéricos e 32,59% dos medicamentos analisados não apresentam o mesmo tamanho e formato do seu respectivo medicamento de referência.

Em relação ao formato dos comprimidos foram identificados o redondo, oblongo, oval, quadrado, gota, sextavado, triangular e semirredondo (Figura 2). Dentre estes formatos, o redondo foi



Quadro 1. Insumos farmacêuticos ativos analisados no presente estudo e suas respectivas indicações terapêuticas.

Classificação anatômica terapêutica química	Insumo farmacêutico ativo	Laboratório farmacêutico ¹
Metabolismo	Cloridrato de metformina	MT, RP, RE, WR
	Glibenclamida	CA, BW, MT, EU, IN, MC
	Gliclazida	LS, MC, AB, PH, RA
Preparação hormonal sistêmica	Prednisona	BW, UJ, FQ, RE, MT, KZ, OF
Sistema musculoesquelético	Alendronato de sódio	UA, FQ, MT, FW
	Cloridrato de ciclobenzaprina	LJ, ZL, NI, MT, IX
	Cloridrato de tramadol	ZL, HP, XP
	Diclofenaco sódico	VY, IX, OF, XP
	Naproxeno	FW, AP, OJ
	Nimesulida	QS, VL
	Tenoxicam	BW, MT, CR, QO
Aparelho digestivo	Bromoprida	AB, OJ, MC
	Cloridrato de tiamina	OV, FW
	Domperidona	VL, MT, ZL
	Esomeprazol magnésico	PL, OJ
	Omeprazol	FW, RE, GY, FQ, MT, IU, CA, AP
Pantoprazol	OF, SG, QS	
Sistema geniturinário	Acetato de ciproterona	OV, AP, QV
	Cloridrato de tansulosina	FQ, RB, FW
	Finasterida	HL, GX, FW, WR, VL
Sistema nervoso	Norfloxacino	CD, SG
	Nifedipino	OV, MT, CA
	Alprazolam	IX, MT, IP
	Carbonato de lítio	VL, GY, IP
	Cloridrato de amitriplina	UJ, FW, FQ, MT, WR
	Cloridrato de fluoxetina	UJ, VL, FW, MC
	Cloridrato de paroxetina	VC, MJ
	Cloridrato de sertralina	MT, VC, PL, HG
	Cloridrato de venlafaxina	FQ, VL, HG
	Gabapentina	IN, ZL, EU
Hemifumarato de quetiapina	MP, SG, NI	
Sistema cardiovascular	Atenolol	XE, RE, FQ, MP, SG, AB
	Besilato de anlodipino	MP, UJ, QS, CA, MT, SG, IP, NI
	Captopril	FQ, FW, MT, QS, IN, NI, KZ
	Carvedilol	NM, OF, ZL
	Ciprofibrato	IX, OF, HG, HC, MP, CA, FQ
	Citrato de sildenafil	ZL, DV, OF
	Cloridrato de hidralazina	JL, UJ, OF, XE
	Cloridrato de propafenona	XE, DV, UL, QS, HL, HC
	Etofibrato	GA, ZA
	Genfibrozila	MP, MT, FQ
	Hidroclorotiazida	SN, VL, SG
	Metildopa	KZ, LJ, WR, MV
	Sinvastatina	MT, AB, KZ, JI, SG, UJ, OJ

Continua



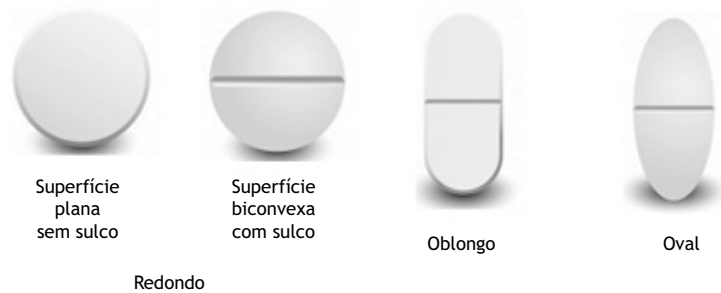
Continuação

	Atorvastatina cálcica	MT, GA, OS, IN
	Espironolactona	MT, EU
Sistema cardiovascular	Losartana potássica	CA, OF, FQ, EU, RE, VL
	Maleato de enalapril	QS, EU, BW, XE, NI, CD

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

¹ Siglas adotadas pelos autores de forma aleatória visando preservar a divulgação dos nomes dos fabricantes dos medicamentos.

Formatos mais frequentes



Formatos menos frequentes



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 2. Formatos, superfície e sulco constatados nos medicamentos analisados neste estudo.

predominante, seguido pelo oblongo e oval, totalizando 98,90% dos medicamentos analisados.

Estudos mostraram que, em comparação aos comprimidos redondos, os oblongos e ovais são mais bem deglutidos por pacientes adultos e apresentam menor risco de penetração e aspiração laringotraqueal em pacientes com disfagia^{13,18,20,34}. Apesar de o formato redondo ter sido o mais observado nos medicamentos analisados, a predominância dos oblongos e ovais em relação aos demais formatos indica uma perspectiva favorável para os pacientes com dificuldade de deglutição.

Adicionalmente à variedade de formato, dois tipos de superfícies foram constatados nos comprimidos (plana ou biconvexa), ambos com a presença ou ausência de sulcos, conforme representado na Figura 2.

Em se tratando das dimensões dos medicamentos analisados, quatro tamanhos padrões de cápsulas foram identificados, sendo que o tamanho 4 foi o predominante (32,40%), seguidos pelos tamanhos 3 e 2 (24,30% cada), 1 (10,80%) e 0 (8,20%). Para os medicamentos contendo o mesmo tipo e dose de insumo farmacêutico, o tamanho das cápsulas tendeu a ser padronizado para as diferentes classificações (referência, genérico e similar) e laboratórios farmacêuticos.

Para os comprimidos com o mesmo tipo e dose do insumo farmacêutico ativo, no entanto, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (*t*-student, $p < 0,05$, 95% de confiança), considerando o volume em mm^3 .

Estas diferenças foram relacionadas tanto à classificação do medicamento (referência, genérico e similar) quanto aos laboratórios farmacêuticos fabricantes.



Quadro 2. Comparação do medicamento Sinvastatina, na dose de 40 mg, de diferentes laboratórios farmacêuticos.

Laboratório farmacêutico ¹	Formato	Sulcado	Dimensões (mm) ^a	Volume (mm ³)
UJ	Redondo	Não	9,7 x 4,7	347,15
MT	Oval	Não	19,0 x 8,0 x 4,6	365,91
SG	Oval	Não	14,7 x 7,4 x 9,8	557,90
AB	Redondo	Não	11,2 x 4,4	433,27
KZ	Oval	Não	14,4 x 4,9 x 8,4	310,18

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

^a Medidas expressas em diâmetro externo x altura, para as medições de formato redondo, e comprimento x largura x altura, para as medições de formato oval.

¹ Siglas adotadas pelos autores de forma aleatória visando preservar a divulgação dos nomes dos fabricantes dos medicamentos.

Com relação à classificação, os medicamentos genéricos, em geral, apresentaram dimensões maiores do que os similares e os de referência. Para os comprimidos do insumo ativo sinvastatina na dose de 40 mg, por exemplo, a diferença de volume (mm³) do medicamento de referência foi 20,00% menor do que o similar do laboratório AB e 38,00% menor do que o genérico do laboratório SG (Quadro 2).

As variações encontradas nas dimensões das formas farmacêuticas sólidas analisadas podem ser decorrentes da equivalência farmacêutica adotada para os medicamentos genéricos e similares que requer o uso da mesma substância ativa (sal ou éster da molécula terapêutica) presente no medicamento de referência, porém sem determinações quanto à origem e polimorfismo da matéria-prima utilizada³⁵.

Pode estar relacionada também com a permissão de que os excipientes utilizados nos medicamentos genéricos e similares não precisam ser necessariamente idênticos àqueles utilizados nos medicamentos de referência, desde que as suas funções estejam bem estabelecidas.

Dependendo do processo de fabricação da substância ativa e do tipo de excipiente, as moléculas destes insumos podem se apresentar espacialmente organizadas de diferentes formas, gerando cristais de características diferentes. Os cristais macroporosos tendem a ser mais difíceis de compactar em relação aos policristais mais compactos, ao qual possui tendência de se agregar mais facilmente durante o processo de fabricação do medicamento³⁶.

Em virtude da dependência do setor farmacêutico brasileiro por matérias-primas importadas e do custo dessas, o uso de substâncias ativas e excipientes com mesmas características nem sempre é viável durante a produção dos medicamentos genéricos e similares³⁷.

Dentre as formas sólidas orais analisadas, os comprimidos de mesma classificação, mas de laboratórios farmacêuticos diferentes também apresentaram diferenças de dimensões. Para o insumo captopril, na dose de 25 mg, o volume dos comprimidos variou de 75,9 a 224,0 mm³, o que corresponde a um aumento de dimensão da ordem de 66,00% entre os medicamentos.

Comprimidos e cápsulas com maiores dimensões podem comprometer a aceitabilidade e tolerância do paciente ao medicamento e, consequentemente, o sucesso do tratamento farmacológico. Dados da literatura mostram que 80,00% dos idosos consideram

que os comprimidos são bem deglútiéis quando possuem volumes de até 166,4 mm³. Para pacientes jovens, esta aceitabilidade é para comprimidos que apresentam até 330,2 mm³ de volume^{18,34}.

Considerando os medicamentos analisados neste trabalho, aqueles que possuem baixa dose de insumo ativo, como o captopril na dose de 25 mg, apresentaram dimensões compatíveis com o que idosos e jovens adultos consideram como bem deglútiéis. Para medicamentos contendo doses mais elevadas de ativo, no entanto, as dimensões dos comprimidos tendem a superar estas dimensões^{18,34}. Esse é o caso dos comprimidos de cloridrato de metformina, que possuem volumes variando de 192,8 a 781,5 mm³ para a dose de 500 mg e de 550,7 a 915,6 mm³ para a dose de 850 mg.

Viabilidade de partição dos medicamentos sólidos

A partição de medicamentos sólidos orais é um procedimento rotineiro entre pacientes e unidades hospitalares em todo o mundo, como medida de flexibilização de dose, redução de custo do tratamento e para facilitar a deglutição. Esta prática pode não afetar significativamente o mecanismo de liberação do insumo farmacêutico ativo nem a sua cinética de liberação, no entanto, a irregularidade do princípio ativo nas partes obtidas pela partição pode resultar em incerteza da dose administrada^{23,38}.

Estudos mostraram que, durante a divisão de um medicamento, um desvio acima de 10%-20% é obtido nos pesos das partes. A perda de substância ativa devido à fragmentação e à contaminação do medicamento durante a partição também tem sido um fator considerado de risco aos pacientes^{23,38}.

A partição é geralmente guiada pelas marcações (sulcos) presentes nos comprimidos, mas estes sulcos indicavam a viabilidade de partição apenas antes do desenvolvimento dos medicamentos de liberação prolongada e dos revestimentos especiais. Atualmente, os sulcos estão presentes nos comprimidos para promover maior resistência mecânica, por questões estéticas ou devido às configurações das máquinas de fabricação, não assegurando a viabilidade e a segurança do processo de partição³⁹. Desta forma, a partição de um medicamento deve estar condicionada às informações especificadas na bula.

Em 2009, novas regras para as bulas de medicamentos foram preconizadas através da RDC nº 47/2009 da Anvisa²⁴. De acordo com as suas diretrizes, elas devem conter o item "6. Como devo



usar este medicamento?”, com a informação de que comprimidos revestidos e de liberação modificada e cápsulas não podem ser particionados, abertos ou mastigados. Outros medicamentos na qual o processo de fabricação não traga confiabilidade sobre a partição também deve destacar a informação: “Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado”²⁴.

Nesse estudo foi realizada a comparação das marcações (sulcos) existentes nos medicamentos analisados com as informações contidas em suas respectivas bulas. Constatou-se que 27,80% dos comprimidos avaliados possuem sulcos, no entanto, descrevem em sua bula a não viabilidade de partição, confirmando que os sulcos não asseguram a viabilidade e a segurança do processo de partição.

Em especial para os medicamentos da classe dos distúrbios dos sistemas nervoso e cardiovascular, observou-se ainda que as informações sobre a partição não foram condizentes com a RDC nº 47/2009. As irregularidades mais frequentemente encontradas foram: frases fora do padrão ou do item estabelecido e ausência da informação sobre a não viabilidade de partição para comprimidos revestidos e de liberação modificada e para cápsulas. Isto se deve possivelmente ao fato de a empresa farmacêutica ainda não ter enquadrado o modelo de bula preconizado pela RDC nº 47/2009, uma vez que foi constatado um grande número de bulas com o padrão definido pela RDC nº 140, de 29 de maio de 2003, e/ou padronização própria⁴⁰. Neste último caso, constatou-se o uso de linguagem técnicas de difícil entendimento e compreensão para os pacientes já relatadas em outros estudos da literatura^{41,42}.

Considerando as regras estabelecidas na RDC nº 47/2009 para comprimidos revestidos e de liberação modificada e cápsulas, 90,00% dos medicamentos analisados neste estudo não possuem permissão de partição.

CONCLUSÕES

Conclui-se que existem diferenças significativas nas dimensões das formas farmacêuticas sólidas orais contendo o mesmo insumo farmacêutico ativo e dose, porém fabricantes diferentes. Desta forma, a divulgação destas informações nos bulários e/ou embalagens destes medicamentos poderiam auxiliar na escolha por formatos e dimensões mais pertinentes a cada paciente, em especial aqueles que possuem problemas de disfagia.

Em relação à viabilidade de partição, o sulco existente em muitos medicamentos não condiz com as informações descritas nas bulas, corroborando com dados divulgados em literatura de que os sulcos atualmente não garantem a possibilidade de partição da forma farmacêutica. Para esta conduta, se faz necessário consultar a bula para obter informações mais precisas e seguras.

Por fim, a harmonização e as diretrizes das bulas dos medicamentos, regulamentadas pela RDC nº 47/2009, não foram adotadas completamente pelos laboratórios farmacêuticos, em especial, no que concerne ao uso de linguagem, tamanho da letra, alocação de itens na bula e ausência de informações.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 9 dez 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. Drummond ED, Simões TC, Andrade FB. Mudanças no acesso gratuito a medicamentos prescritos no sistema público de saúde no Brasil. *Cad Saúde Colet.* 2022;30(1):56-67. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202230010172>
3. Brasil. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 10 fev 1999.
4. Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO, Moreira JC. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. *Cad Saúde Colet.* 2017;25(3):362-70. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030075>
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Conceitos e definições. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 22 out 2020] Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>
6. Brasil. Lei Nº 14.200, de 2 de setembro de 2021. Altera a Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996 (lei de propriedade industrial), para dispor sobre a licença compulsória de patentes ou de pedidos de patente nos casos de declaração de emergência nacional ou internacional ou de interesse público, ou de reconhecimento de estado de calamidade pública de âmbito nacional. *Diário Oficial União.* 3 set 2021.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. 2a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011[acesso 22 jun 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia brasileira. 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 22 jun 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6-com-capa.pdf>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 45 de 12 de março de 2003. Dispõe sobre regulamento técnico de boas práticas de utilização das soluções parenterais (sp) em serviços da saúde. *Diário Oficial União.* 13 mar 2003.



10. Juárez-Hernández JE, Carleton BC. Paediatric oral formulations: why don't our kids have the medicines they need? *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(10):4337-48. <https://doi.org/10.1111/bcp.15456>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Formulário nacional da Farmacopeia brasileira. 2a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012[acesso 22 jun 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1>
12. Patel A, Jacobsen L, Jhaveri R, Bradford KK. Effectiveness of pediatric pill swallowing interventions: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(5):883-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2114>
13. Chandramouli R, Forough AS, Cichero JAY, Smyth HE, Raidhan A, Nissen LM et al. A difficult pill to swallow: an investigation of the factors associated with medication swallowing difficulties. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:29-40. <https://doi.org/10.2147/PPA.S277238>
14. McCloskey AP, Penson PE, Tse Y, Abdelhafiz MA, Ahmed SN, Lim, EJ. Identifying and addressing pill aversion in adults without physiological-related dysphagia: a narrative review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(12):5128-48. <https://doi.org/10.1111/bcp.15463>
15. Harris Interactive. Pill-swallowing problems in America: a national survey of adults. New York: Harris Interactive Inc; 2004.
16. Souza LF, Nascimento WV, Alves LMT, Silva ACV, Cassiani RA, Alves DC, Dantas RO. Medication swallowing difficulties in people without dysphagia. *Rev CEFAC*. 2019;21(4):1-7. <https://doi.org/10.1590/1982-0216/20192140119>
17. Mussel JO, Melo ASP, Passos MMB, Monteiro MSSB. Innovative medicines for pediatrics: a review of the literature. *Braz J Dev*. 2021;7(7):69403-23. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n7-222>
18. Schiele JT, Penner H, Schneider H, Quinzler R, Reich G, Wezler N et al. Swallowing tablets and capsules increases the risk of penetration and aspiration in patients with stroke-induced dysphagia. *Dysphagia*. 2015;30(5):571-82. <https://doi.org/10.1007/s00455-015-9639-9>
19. Martins S, Jesus A. Disfagia no idoso e suas implicações na administração de formas farmacêuticas sólidas orais. *Infarma*. 2020;32(3):232-42. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e3.a2020.pp232-242>
20. McCloskey AP, Penson PE, Tse Y, Abdelhafiz MA, Ahmed SN, Lim EJ. Identifying and addressing pill aversion in adults without physiological-related dysphagia: a narrative review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(12):5128-48. <https://doi.org/10.1111/bcp.15463>
21. Jambhekar SS, Breen PJ. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug Discov Today*. 2013;18(23-24):1173-84. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.08.013>
22. Gharaibeh SF, Tahaineh L. Effect of strength and porosity of tablets on the magnitudes of subdivision forces. *Pharm Dev Technol*. 2023;28:138-42. <https://doi.org/10.1080/10837450.2023.2167089>
23. Santos LGF, Segall AI, Ki HY, Kizelman MP, Ferreira MP, Silva ACF et al. The effect of splitting on the quality and in vitro release of metformin hydrochloride from extended-release (XR) tablets. *Res Soc Dev*. 2021;10(11):1-12. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19348>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. *Diário Oficial União*. 9 set 2009.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020.
26. Ministério da Saúde (BR). Relação nacional de medicamentos essenciais rename. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
27. Ministério da Saúde (BR). Plano nacional da saúde 2020-2023. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portal de consultas de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022[acesso 22 jun 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
29. Alexander K. Dosage forms and their routes of administration. In: Hacker N, Messer WS, Bachmann KA, editores. *Pharmacology: principles and practice*. Academic Press; 2009. p. 9-29. doi: 10.1016/B978-0-12-369521-5.00002-6.
30. Dutra VC. Manipulação de cápsulas. 2a ed. Rio de Janeiro: Rede de Tecnologia e Inovação; 2022.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portal de consulta de bulários. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022[acesso 22 jun 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 16, de 2 de março de 2007. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial União*. 5 mar 2007.
33. Brasil. Lei Nº 13.235, 29 de dezembro de 2015. Altera a Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para equiparar o controle de qualidade de medicamentos similares ao de medicamentos genéricos. *Diário Oficial União*. 29 set 2015.
34. Hummler H, Stillhart C, Meilicke L, Grimm M, Krause E, Mannaa M et al. Impact of tablet size and shape on the swallowability in older adults. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1-20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041042>
35. Araujo GLB, Pitaluga Jr A, Antonio SG, Santos COP, Matos JR. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Rev Cienc Farm Básica Apl*. 2012;33(1):27-36.
36. Calvo NL, Maggio RM, Kaufman TS. Characterization of pharmaceutically relevant materials at the solid state employing chemometrics methods. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;147:538-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.017>



37. Santos AMAD, Tejada CAO, Jacinto PA. Economic determinants of the demand for importation of pharmacochemical and pharmaceutical products. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(9):1-11. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087916>
38. Meenigea N. A systematic review of splitting a tablet obtain an accurate dose. *Int J Mach Learn Sustain Dev*. 2019;1(2):51-60. <https://ijsdcs.com/index.php/IJMLSD/article/view/273>
39. Leite LPG, Silva DA, Silva PSV, Fernandes APDLA, Chagas RF, Araújo PRAF. Partition analysis of uncoated dipyrrone monohydrated tablets 500mg. *Braz J Develop*. 2022;8(7):51744-68. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-203>
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 140, de 29 de maio de 2003. Regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. *Diário Oficial da União*. 24 set 2003.
41. Cantareli BBP, Andrade BRD, Soares WD, Cruz AFP. Bulas de medicamentos: compreensão pelo usuário. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2021;13(5):1-9. <https://doi.org/10.25248/reas.e7314.2021>
42. Freitas VAA, Pereira SL. Bulas de medicamentos não apresentam informações adequadas sobre potenciais riscos para idosos no Brasil. *Geriatr Gerontol Aging*. 2023;17:1-9. <https://doi.org/10.53886/gga.e0230011>

Agradecimentos

Os autores agradecem à pró-reitora de pesquisa da Universidade de São Paulo pelo auxílio concedido através do Programa Unificado de Bolsas (PUB).

Os autores agradecem também o Padre Antonio Luiz Marchioni (Padre Ticão) da Paróquia de São Francisco de Assis (*in memoriam*) pela gentil e ativa participação e auxílio durante o desenvolvimento do projeto.

Contribuição dos Autores

Clava F, Medeiros VB - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Colombo R - Concepção, planejamento (desenho do estudo), análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.