

Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador*

Evaluation of the content of Atenolol tablets divided with a knife and homemade machine cutter

Evaluación de la proporción de Atenolol en comprimidos divididos con cuchillo casero y con cortador

Mariangela Tirico Auricchio¹, Helena Miyoco Yano¹, Ana Paula Santos¹, Adriana Bugno¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o teor de Atenolol em fragmentos de comprimidos nas dosagens de 100 mg, 50 mg e 25 mg partidos em duas e quatro partes com auxílio de faca caseira e de aparelho cortador de comprimidos é diferente em função do modo como a divisão é realizada. **Métodos:** Os comprimidos íntegros foram divididos com faca caseira e com aparelho cortador de comprimidos, e os teores de Atenolol foram determinados em todos os fragmentos. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os teores obtidos, após divisão dos comprimidos com faca caseira ou com aparelho cortador, apesar da divisão levar a acentuada dispersão dos teores entre os fragmentos, na divisão em metade, a dispersão dos resultados deu-se entre 7,8% e 12,1%, e quando divididos em quatro partes, foi entre 9,2% e 21,1%, indicando a possibilidade de comprometer a eficácia do tratamento dos pacientes independente de como a divisão foi feita. **Conclusão:** Os resultados indicaram a ocorrência de dispersão maior do que a estabelecida para garantir uniformidade da dose recebida a cada administração do medicamento independente da forma de realizar a divisão, seja por meio de faca caseira ou com aparelho cortador de comprimidos.

Descritores: Atenolol/análise; Comprimidos/administração & dosagem; Equipamentos e provisões; Atenção farmacêutica; Tecnologia farmacêutica/instrumentação

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the content of Atenolol on fragments of tablets in dosages of 100 mg, 50 mg and 25 mg broken into four parts with the aid of homemade knife and cutter unit tablets is different, depending on how the division is performed. **Methods:** The intact tablets were divided with a knife and with a homemade pill cutter device, and the concentrations of Atenolol were determined in all fragments. **Results:** No significant difference existed between the levels of Atenolol obtained after splitting the tablets with the homemade knife or the pill cutter device, although the division led to severe levels of dispersal among fragments. When divided in half, the dispersion of results was between 7% and 12.1%, and when divided into four parts, it was between 9.2% and 21.1%, indicating the possibility of compromising the effectiveness of treating patients regardless of how the division was made. **Conclusion:** The results indicated a greater dispersion than would be acceptable to guarantee a uniform dose received at each drug administration, regardless of the way the division was performed, either by phone or homemade knife cutter pills.

Keywords: Atenolol/analysis; Tablets/administration & dosage; Equipment and supplies; Pharmaceutical care/ Technology, pharmaceutical/instrumentation

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la proporción de Atenolol en fragmentos de comprimidos en las dosis de 100 mg, 50 mg y 25 mg partidos en dos y cuatro partes con la ayuda de un cuchillo casero y de un cortador de comprimidos es diferente en función al modo cómo se realiza la división. **Métodos:** Los comprimidos enteros fueron divididos con un cuchillo casero y con un cortador de comprimidos, siendo determinadas las proporciones de Atenolol en todos los fragmentos. **Resultados:** No hubo diferencia significativa entre las proporciones obtenidas, después de la división de los comprimidos tanto con cuchillo casero como con el cortador. A pesar de que la división lleve una acentuada dispersión de las proporciones entre los fragmentos, en la división por la mitad, la dispersión de los resultados se dio entre 7,8% y 12,1%, y cuando fueron divididos en cuatro partes, fue entre 9,2% y 21,1%, indicando la posibilidad de comprometer la eficacia del tratamiento de los pacientes independiente de cómo haya sido realizada la división.

Conclusión: Los resultados indicaron la ocurrencia de mayor dispersión de la establecida para garantizar la uniformidad de la dosis recibida en cada administración del medicamento independiente de la forma de realizar la división, sea por medio de un cuchillo casero o un cortador de comprimidos.

Descritores: Atenolol/análisis; Comprimidos/ administración & dosificación; Equipos y suministros; Atención farmacêutica; Tecnologia farmacêutica/instrumentación

* Trabalho realizado no Laboratório do Serviço de Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Serviço de Medicamentos, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo(SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A divisão de comprimidos vem sendo prática utilizada há muitos anos, já em 1984, Autores⁽¹⁾ estudaram 100 comprimidos de cada uma das 14 marcas de anti-hipertensivos comercializadas à época e obtiveram boa divisibilidade, apenas para duas marcas. Inicialmente, a divisão de comprimidos foi justificada, para ajustar a dose ao paciente, nos casos em que a dosagem requerida não estava disponível comercialmente⁽²⁾, ou quando o paciente necessitava de dose diferenciada, como nos casos de início de tratamento⁽³⁾. Atualmente, tem sido muito praticada, particularmente, nos Estados Unidos da América e no Canadá, como estratégia de diminuição dos custos com medicação por parte dos planos de saúde, que determinam aos médicos a prescrição do medicamento em sua forma de apresentação de maior dosagem do fármaco, para que seja dividido e utilizado pelo paciente⁽⁴⁻¹⁶⁾.

Pesquisadores⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ demonstraram que a divisão de comprimidos também é hábito nos serviços de saúde da Alemanha, determinado, tanto pelo preço da medicação como pela dose oferecida na formulação e ocorre independente da existência de sulco no comprimido e do fabricante recomendar ou não a divisão; Autores⁽²⁰⁾ relatam que 30% dos comprimidos dispensados em cinco farmácias comunitárias na Holanda foram utilizados divididos, por iniciativa do paciente, quer para ingerir dose menor ou para facilitar a deglutição e que 11% dos comprimidos divididos sequer tinham sulcos.

O aspecto econômico sempre tem lugar quando a questão do acesso aos medicamentos é citada, tanto que os planos de saúde nos Estados Unidos da América tem se recusado a pagar por medicamentos em dosagens menores de fármaco, quando estes apresentam doses maiores comercializadas. Entretanto, muitos autores alegam que a redução de custo baseada na estratégia de divisão de comprimidos não é tão efetiva nem deve ser o foco central da questão⁽²¹⁻²⁴⁾ pois, ao tratar indiscriminadamente a todos os pacientes deixa-se de levar em conta as limitações naturais de certos grupos, como os idosos que, muitas vezes, exibem deficiências visuais e motoras que comprometem a habilidade em proceder à divisão dos comprimidos. Autores⁽¹¹⁾ demonstraram, em estudo com 94 voluntários sadios que realizaram a divisão de comprimidos de hidroclorotiazida de 25 mg, que 41,3% obtiveram metades com desvios do peso em mais de 10% e que 12,4% dos voluntários desviaram em mais de 20%. Os aspectos relativos às características dos diferentes medicamentos também têm sido analisados pelos pesquisadores, os quais indicam que não devem ser divididos comprimidos sem sulcos ou marcas, aqueles destinados à liberação modificada ou programada, os de revestimento entérico, os que apresentam fármacos de janela terapêutica estreita,

comprimidos revestidos com filmes, associações de fármacos e cápsulas⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Ao ser partido o comprimido, torna-se real a possibilidade de incorporação de umidade e exposição à luz, fatores que aceleram a degradação e a oxidação dos componentes da formulação e podem modificar a solubilidade do fármaco, além de aumentar a friabilidade (facilidade da perda do pó do comprimido) e fragmentação das metades, sendo por isso consideradas extemporâneas⁽²⁴⁾, uma vez que o fabricante realiza os estudos de estabilidade no comprimido íntegro. Em alguns casos, a metade não consumida deve ser desprezada, como a dipirona, em que o processo de degradação inicia-se imediatamente após a partição do comprimido. Estudos para avaliar a “quebrabilidade” dos comprimidos sulcados com vistas a produzir metade ou fragmentos de maior uniformidade do teor⁽²⁹⁻³¹⁾, demonstraram que na validação dos processos de fabricação, a dureza dos comprimidos foi o parâmetro discriminativo no controle da compressão para aumentar a uniformidade tanto do comprimido íntegro como dos fragmentos.

O fármaco Atenolol é um antagonista seletivo de receptores β_1 - adrenérgicos, utilizado no tratamento da hipertensão, em uma dose diária de 50 miligramas ao início do tratamento; tem absorção incompleta, embora a maior parte da porção absorvida efetivamente atinge a circulação sistêmica, é excretado quase que completamente na forma não modificada pela urina e exiba meia-vida entre cinco e oito horas. Quando a resposta terapêutica obtida não é satisfatória, a dose é aumentada para 100 miligramas⁽³²⁾. No Brasil, são registradas formas de apresentação com doses de 25 mg, 50 mg e 100 mg, comercializadas, como medicamentos de referência, genéricos e similares, sendo também disponibilizadas aos pacientes do Sistema Único de Saúde.

O objetivo deste estudo foi avaliar os teores individuais da substância ativa (Atenolol) nos fragmentos obtidos, após a divisão dos comprimidos de Atenolol, nas dosagens de 100 mg, 50 mg e 25 mg, em material fornecido por um dos vários fabricantes no mercado brasileiro de medicamentos, empregando-se a faca caseira e aparelho cortador de comprimidos disponível em farmácias. Para a avaliação, adotou-se livremente o critério de aceitação estabelecido na Farmacopeia Brasileira⁽³³⁾ para determinação da Uniformidade de Dosagem de comprimidos íntegros quanto ao desvio-padrão relativo entre as medições.

MÉTODOS

Amostra

Neste estudo, foram empregados comprimidos redondos, de cor branca e sulcados, nas doses posológicas

de 25 mg, 50 mg e 100 mg de Atenolol. As amostras foram provenientes de um dos fabricantes disponíveis no mercado nacional de medicamentos.

Divisão dos comprimidos

Para a divisão dos comprimidos, foi empregada faca caseira, com a intenção de simular as condições, nas quais este procedimento é mais comumente realizado pelo paciente ou seu cuidador e também foi utilizado o cortador de comprimidos adquirido em farmácia.

Dez comprimidos de cada dose (100 mg, 50 mg e 25mg) foram divididos ao meio com o auxílio de faca caseira, obtendo-se 20 fragmentos para cada dose. A mesma operação foi realizada, em mais 10 comprimidos de cada dose, com aparelho cortador de comprimidos, obtendo-se, portanto, 20 fragmentos para cada dose.

Em seguida, 10 comprimidos nas doses de 100 mg e 50 mg foram divididos em quatro partes com auxílio de faca caseira, obtendo-se 40 fragmentos para cada dose. A mesma operação foi realizada, em outros 10 comprimidos nas doses de 100 mg e 50 mg, com aparelho cortador de comprimidos obtendo-se, portanto, 40 fragmentos para cada dose.

Todos os procedimentos de divisão dos comprimidos foram realizados por técnico do laboratório, sob a supervisão de farmacêutica.

Determinação do teor de Atenolol

O doseamento de Atenolol foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, segundo a Farmacopeia Brasileira, 4ª edição⁽³⁴⁾, utilizando livremente o critério de aceitação para comprimidos íntegros, do ensaio de Uniformidade de Dosagem, no qual o maior valor do Desvio Padrão Relativo (DPR) entre as medições não deve exceder 7,8%.

Preparação das amostras

Cada fragmento do comprimido foi dissolvido em Metanol grau UV/HPLC-Espectroscópico VETEC® e aquecido a 60°C por 10 minutos, com agitação ocasional. Após o período de aquecimento, procedeu-

se à agitação mecânica por 15 minutos e, em seguida, foi preparada solução em concentração de 0,01% (p/v) em metanol.

O mesmo procedimento foi executado com dez comprimidos íntegros de cada dose (100 mg, 50 mg e 25mg), a fim de garantir que estavam de acordo com o teor declarado para cada uma das doses posológicas indicadas nos rótulos.

Curva analítica do Atenolol

A partir da Substância Química de Referência Atenolol FB, da Farmacopeia Brasileira (lote 1.028) foi preparada solução na concentração de 0,2 mg/mL em metanol. A partir desta solução, foram preparadas soluções metanólicas com concentrações de 40 µg/mL, 60 µg/mL, 80 µg/mL, 100 µg/mL, 120 µg/mL, 140 µg/mL e 160 µg/mL.

Análise espectrofotométrica

Foram obtidas medidas de absorbância, para cada uma das soluções de padrão de Atenolol e das soluções das amostras, espectrofotômetro HP® - modelo UV8453 acoplado a computador e impressora, em comprimento de onda de 275 nm, utilizando cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. A partir destas leituras, foi calculada a quantidade de Atenolol (C₁₄H₂₂N₂O₃) nos comprimidos íntegros e fragmentos.

RESULTADOS

Os resultados foram sumarizados em Figuras (1 e 2) e Tabela (1). A Figura 1 refere-se a dados analíticos dos teores, mostrando que a metodologia analítica empregada atendeu aos critérios de boas práticas de laboratório, foi obtida com base nas soluções metanólicas do padrão de Atenolol, por análise de regressão linear, realizada com a aplicação de ferramentas de análise de dados do Excell®, sendo verificado o coeficiente de correlação de 0,9993 ($p < 0,01$).

A Figura 2 especificamente, possibilita visualização

Tabela 1 – Distribuição do Desvio Padrão Relativo (DPR) para uniformidade de dosagem, segundo número de divisões e modo de divisão dos comprimidos nas doses de 100 mg, 50 mg e 25 mg de Atenolol. Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2008.

Dosagem dos comprimidos	Desvio-padrão relativo (%)				
	Íntegro	Faca caseira		Aparelho cortador	
		Duas partes	Quatro partes	Duas partes	Quatro partes
100 mg	2,27	7,55	12,98*	7,81	9,01*
50 mg	2,30	11,97*	20,71*	9,15*	12,02*
25 mg	2,87	12,70*	---	9,48*	---

—: não realizado

*: fora da faixa aceitável, até 7,8%, segundo F.Bras, 4ª ed.

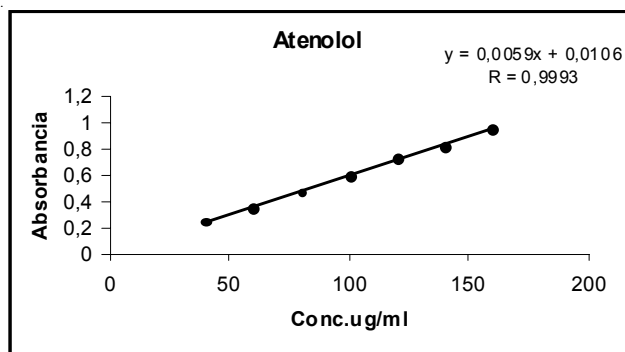


Figura 1 – Curva analítica do Atenolol, em solução metanólica e leitura espectrofotométrica na região do UV, em $\lambda=275\text{nm}$. Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2008.

dos efeitos observados no conjunto dos comprimidos estudados em relação à faixa de valores aceitos de dispersão dos teores do fármaco nos fragmentos e os valores obtidos na prática da curva.

A Tabela 1 mostra os desvios-padrão segundo dosagem do fármaco Atenolol nos comprimidos íntegros e nos fragmentos de comprimidos segundo ao modo de obtenção da divisão (faca caseira ou aparelho cortador de comprimidos) de diferentes dosagens do fármaco, evidenciando que ocorre desvios acima dos limites considerados seguros para manutenção da constância de dose recebida a cada administração do fármaco.

DISCUSSÃO

Este estudo não encontrou diferença significativa

entre efetuar a divisão dos comprimidos com faca caseira ou com aparelho cortador para as doses de 100 mg ($p = 0,123$), 50 mg ($p = 0,194$) e 25 mg ($p = 1,17$), divididas em metades. Quando os comprimidos de 100 mg e 50 mg foram divididos em quatro partes, também não houve diferença significativa ($p = 0,164$ e $0,39$, respectivamente) na divisão feita com faca caseira ou aparelho cortador.

Embora nestes comprimidos não tenha sido verificada diferença significativa entre as quantidades de princípios ativos nos fragmentos obtidos após a divisão ao meio com faca caseira ou aparelho cortador nas condições em que foi feita em laboratório, conforme os dados da Tabela 1, a divisão ao meio mostrou menos dispersão dos teores nos fragmentos em relação à divisão em quatro partes. Tanto o uso de faca caseira como o aparelho cortador de comprimidos forneceram fragmentos com quantidades de princípio ativo acima do limite de variação preconizado (7,8%) pela Farmacopeia Brasileira, para garantir o não comprometimento da dose recebida a cada administração do medicamento, quando comparados aos teores obtidos nos comprimidos íntegros. Na representação gráfica da dispersão dos resultados obtidos neste estudo (Figura 2), observa-se que boa parte dos teores permanece na zona crítica de variação de $\pm 15\%$ (85 a 115%), que corresponde à região ainda aceitável de variação da dose. Entretanto, verificam-se pontos fora desta faixa de aceitação, nos quais o paciente irá receber dose de medicação fora do limite aceitável, havendo, portanto, o risco do comprometimento da

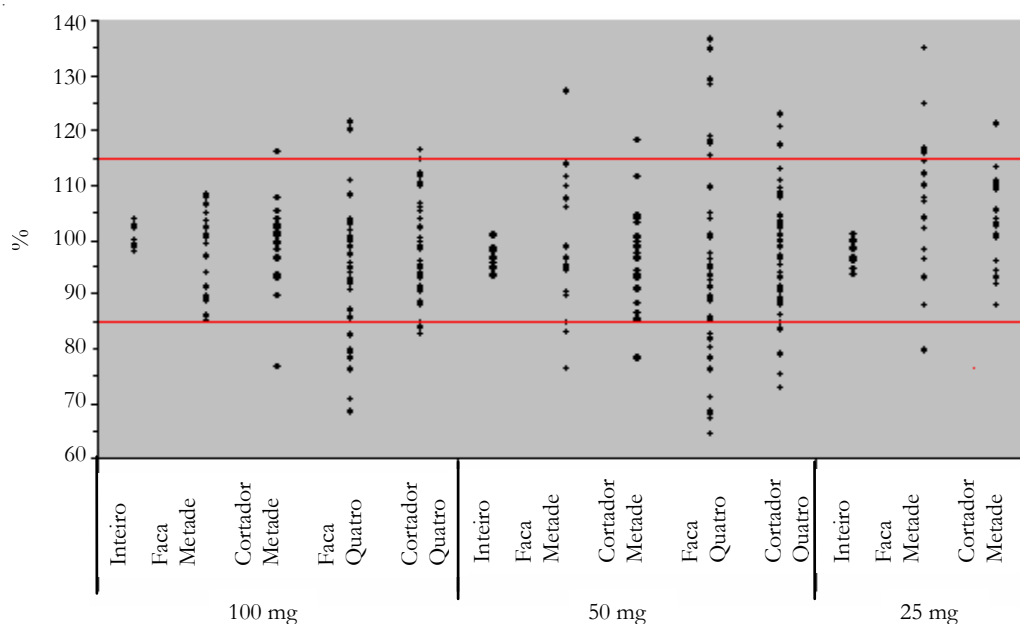


Figura 2 – Dispersão dos resultados de DPR das metades e quartos de comprimidos, comparativamente aos critérios de aceitação estabelecidos na Farmacopéia Brasileira. Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2008.

eficácia do tratamento.

Neste estudo, não foi feita avaliação dos fragmentos remanescentes para utilização posterior, entretanto a preocupação deve ser maior com estes fragmentos do que com os que são utilizados imediatamente, após a divisão, pois aqueles estão sujeitos à exposição de seu conteúdo a fatores que afetam a estabilidade/degradação do fármaco, como luz, umidade, calor e também à perda de massa resultante da divisão em si que pode ser exacerbada pelo atrito dos fragmentos em maior ou menor grau, conforme as condições nas quais os mesmos estarão armazenados até a próxima ingestão.

Outro aspecto que não pôde ser avaliado neste estudo, mas, que é decisivo para o êxito da divisão e deve ser levado em consideração, é a habilidade do paciente para efetuar adequadamente a divisão, particularmente, em se tratando de paciente idoso, com eventuais problemas motores e/ou visuais, conforme já relataram outros estudos aqui assinalados. Também é importante ter em mente que o idoso ainda pode utilizar vários medicamentos concomitantemente e, por esta razão, o correto entendimento sobre qual medicamento deve ser dividido é fundamental, para que não ocorram erros na utilização com consequências adversas para o paciente. Neste estudo, também foi constatado que, embora as divisões tenham sido feitas em condições controladas no laboratório, ao utilizar o aparelho cortador, houve o risco de ferimento por corte para o operador, indicando que seu manuseio requer atenção e habilidade na operação de colocar o comprimido e/ou fazer a limpeza interna do aparelho, já que a lâmina é bastante afiada; por esta razão a escolha deste aparelho para dividir os comprimidos precisa ser avaliada com critério.

REFERÊNCIAS

1. Stimple M, Küffer B, Groth H, Vetter W. Breaking tablets in half. *Lancet*. 1984;1(8389):1299.
2. Fischbach MS, Gold JL, Lee M, Dergal JM, Litner GM, Rochon PA. Pill-splitting in a long-term care facility. *CMAJ*. 2001;164(6):785-6. Comment in: *CMAJ*. 2001;165(11):1467-8.
3. Rochon PA, Clark JP, Gurwitz HJ. Challenges of prescribing low-dose drug therapy for older people. *CMAJ*. 1999;160(7):1029-31.
4. Clark TR. Tablet splitting for cost containment. American Society of Consultant Pharmacists. <http://www.ascp.com/advocacy/briefing/tabletsplittingcontainment.cfm>. Acesso em 14/02/2007.
5. Gee M, Hasson NK, Hahn T, Ryono R. Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *J Manag Care Pharm*. 2002;8(6):453-8. Comment in: *J Manag Care Pharm*. 2002;8(6):519.
6. Duncan MC, Castle SS, Streetman DS. Effect of tablet splitting on serum cholesterol concentrations. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):205-9.
7. Hamer AM, Hartung DM, Haxby DG, Ketchum KL, Polack DA. Initial results of the use of prescription order change forms to achieve dose form optimization (consolidation and tablet splitting) of SSRI antidepressants in a state Medicaid program. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(6):449-56.
8. Curtiss FR. Tablet splitting to improve the value-for-money equation in cholesterol management. *J Manag Care Pharm*. 2002;8(6):519.
9. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(24):2542-5. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(4):392.
10. Teng S, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(2):195-9. Comment in: *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(2):160-2.
11. McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193-7.
12. Peek BT, Al-Achi A, Coombs SJ. Accuracy of tablet splitting by elderly patients. *JAMA*. 2002;288(4):451-2.
13. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability

CONCLUSÃO

Não sabemos em que extensão se dá a indicação e o uso de comprimidos divididos no Brasil pois os estudos nesta área são ainda restritos, quando se consultam as bases de dados. Os resultados obtidos neste estudo indicaram a ocorrência de dispersão maior do que a estabelecida para garantir a uniformidade da dose recebida a cada administração do medicamento independente da forma de realizar a divisão, seja por meio de faca caseira ou com aparelho cortador de comprimidos.

Entretanto, sempre que esta prática for indicada pelo prescritor, o paciente deverá ter perfeita compreensão do processo de divisão dos comprimidos, tarefa importante da Atenção Farmacêutica, para que o tratamento não seja prejudicado. É conveniente considerar alguns aspectos que possam estar envolvidos na prática de divisão de comprimidos, como por exemplo, a falta de formas comercializadas na dose pretendida para o paciente; comprimidos com substância ativa com baixo índice terapêutico – no qual a divisão pode ser perigosa em razão da toxicidade intrínseca destes fármacos; a ausência de sulco nos comprimidos deve ser encarada como uma sinalização do fabricante de que não devem ser divididos; assim como não devem ser divididos os comprimidos de liberação programada e os revestidos. Da mesma forma, as instruções sobre como armazenar os fragmentos que serão utilizados posteriormente não devem ser esquecidas pela Atenção Farmacêutica, considerando que o fabricante efetua os estudos de estabilidade somente para o comprimido íntegro, e estas porções do comprimidos são aquelas que estarão mais sujeitas a atritos e degradações pela exposição da massa do comprimido

- of pharmacist-dispensed split tablets. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42(2):200-5. Comment in: *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(2):160-2.
14. Parra D, Beckey NP, Raval HS, Schanacky KR, Calabrese V, Coakley RW, Goodhope RC; Veterans Integrated Service Network 8 Pharmacy Benefits Management Utilization Committee. Effect of splitting simvastatin tablets for control of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1481-3.
 15. Vivian JC. Splitting hairs and pills. *US Pharm*. 2005;30(3):68-78.
 16. Dobscha SK, Anderson TA, Hoffman WF, Winterbottom LM, Turner EH, Snodgrass LS, Hauser P. Strategies to decrease costs of prescribing selective serotonin reuptake inhibitors at a VA Medical Center. *Psychiatr Serv*. 2003;54(2):195-200.
 17. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(12):1065-73.
 18. Bachynsky J, Wiens C, Melnychuk K. The practice of splitting tablets: cost and therapeutic aspects. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(5):339-46.
 19. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21(2-3):305-8.
 20. American Pharmacists Association. Tablet splitting: evaluating appropriateness for patients. *J Am Pharm Assoc*. 2004;44:324-5.
 21. Carr-Lopez SM, Mallet MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(23):2707-8.
 22. Marriot JL, Nation RL. Splitting tablets. *Aust Prescr*. 2002;25(6):133-5.
 23. Weissman EM, Dellenbaugh C. Impact of splitting risperidone tablets on medication adherence and on clinical outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2007;58(2):201-6. Comment in: *Psychiatr Serv*. 2007;58(2):163.
 24. Schellhase EM, Hardim AK. Development and implementation of a tablet splitting education program in a veterans affairs medical center. *Hosp Pharm*. 2003;38(5):453-7.
 25. Noviasky J, Lo V, Luft DD, Saseen J. Clinical inquiries. Which medications can be split without compromising efficacy and safety? *J Fam Pract*. 2006;55(8):707-8. Review.
 26. McCarthy R. Desperate remedies? Pill-splitting to shave pharmacy costs. *Drug Benefit Trends*. 1999;11(12):19-21.
 27. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004;44(5):583-6.
 28. Vuchetich PJ, Garis RI, Jorgensen AM. Evaluation of cost savings to a state Medicaid program following a sertraline tablet-splitting program. *J Am Pharm Assoc*. 2003;43(4):497-502.
 29. Van Vooren L, De Spiegeleer B, Thonissen T, Joye P, Van Durme J, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Sci*. 2002;5(2):190-8.
 30. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;53(2):139-45.
 31. De Spiegeleer B, Van Vooren L, Thonissen T, Joye P, Cornelissen B, Lammens G, Slegers G. Mass uniformity: influence of operational compression conditions on breakability of scored tablets as part of manufacturing robustness evaluation. *J Food Drug An*. 2005;13(1):22-9.
 32. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Adrenergic receptor antagonists in: Goodman LS, Gilman AG, editors. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press; c1990. p. 221-43.
 33. Brasil Leis e Decretos. Portaria nº 175, de 19 de junho de 1996. Ministério da Saúde. Fascículo 1 da Parte II da Quarta Edição da Farmacopéia Brasileira, 1996. V.1.6.