



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Dissertação de Mestrado

Estudo sobre a Correlação entre a Ordem de Adição dos Componentes da Nutrição Parenteral e a Formação de Precipitados entre Fosfato e Cálcio em Formulações Pediátricas

Viviane Soares de Jesus

Recife-PE Brasil
Fevereiro/2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Dissertação de Mestrado

Estudo sobre a Correlação entre a Ordem de Adição dos Componentes da Nutrição Parenteral e a Formação de Precipitados entre Fosfato e Cálcio

Viviane Soares de Jesus

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na Área de Concentração de Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

Orientadora: Prof^a Dr^a Beate Saegesser Santos

Recife – PE Brasil
Fevereiro

Catálogo na Publicação
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

J58e Jesus, Viviane Soares de.
Estudo sobre a correlação entre a ordem de adição dos componentes da nutrição parenteral e a formação de precipitados entre fosfato e cálcio / Viviane Soares de Jesus. – Recife: O autor, 2013.
85 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.

Orientador: Beate Saegesser Santos.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2013.
Inclui bibliografia e apêndices.

1. Nutrição parenteral. 2. Precipitação química. 3. Vitaminas. 4. Fosfatos de Cálcio. I. Santos, Beate Saegesser (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2013-101)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Dissertação de Mestrado

Estudo sobre a Correlação entre a Ordem de Adição dos Componentes da Nutrição Parenteral e a Formação de Precipitados entre Fosfato e Cálcio

Data: 28 de fevereiro de 2013

Banca Examinadora

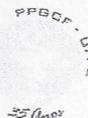
Prof. Dr. Clayton Anderson de Azevedo Filho – ASCES

Prof. Antônio Rodolfo de Faria – Depto Ciências Farmacêuticas, UFPE

Prof^ª. Beate Saegesser Santos – Depto Ciências Farmacêuticas, UFPE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Recife, 28 de fevereiro de 2013.

Dissertação de Mestrado de Viviane Soares de Jesus defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 28 de fevereiro de 2013 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E PRIMEIRA EXAMINADORA INTERNA: Prof.ª Dr.ª Beate Saegesser Santos
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Clayton Anderson de Azevedo Filho
(Associação Caruaruense de Ensino Superior - ASCES).

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Dalci José Brondani

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof^ª. Dr^ª. Nereide Stella Santos Magalhães

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof^ª. Dr^ª. Ana Cristina Lima Leite

O presente trabalho foi desenvolvido pelo Núcleo de Pesquisas em Nutrição Parenteral (NP2) localizado no Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCFar) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e realizado em parceria com o Laboratório de Engenharia Biomédica (CCS/UFPE) .



Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais Elinete Soares Silva de Jesus e Severino Soares de Jesus, que sempre me incentivaram e continuam me incentivando a estudar. Também dedico este trabalho ao meu filho Júlio Soares Lopes Cordeiro, o qual é minha fonte inspiradora para tudo que tenho construído.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por toda saúde, paciência e Inteligência que ele tem me dado para poder concluir este trabalho e todos os meus outros compromissos.

Agradeço a minha orientadora e amiga Beate por toda a paciência, companheirismo e ajuda, fornecidos durante esta etapa da minha vida.

Agradeço a minha estagiária de iniciação científica e amiga Poline Félix por toda a ajuda e comprometimento prestados na construção deste trabalho.

Agradeço ao Departamento de Engenharia Biomédica por ter fornecido os equipamentos necessários para obtenção dos resultados deste trabalho.

Agradeço aos farmacêuticos dos centros que manipulam nutrição parenteral em Recife por toda atenção e informação prestadas para formulação deste trabalho.

Agradeço ao meu marido Ricardo Luiz Lopes Cordeiro por estar sempre ao meu lado e por ter me apoiado a seguir sempre em frente nos momentos difíceis de minha vida.

Lista de Abreviaturas, siglas e símbolos

- AMP: Adenosina Monofosfato;
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- ATP: Adenosina Trifosfato;
- GTP: Guanosina Trifosfato;
- Ca: Cálcio;
- Ca^{2+} : íon Cálcio;
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: Fosfato de Cálcio;
- $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$: Glicose;
- $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}\text{Ca}$: Gluconato de Cálcio;
- CM: Centro Manipulante;
- Cu^{2+} : Íon Cobre;
- Cr^{3+} : Íon Cromo;
- °C: Graus Celsius;
- EVA: Acetato de Etilvinila;
- FDA: The Food and Drug Administration;
- g: Gramas;
- H_2O : Água;
- KCl: Cloreto de Potássio;
- Kg: Quilogramas;
- Kps: Constante do Produto de Solubilidade;
- K_2HPO_4 : Fosfato Dibásico;

- KH_2PO_4 : Fosfato Monobásico;
- L: Litro;
- m: Massa;
- mEq: Miliequivalente;
- mg: Miligrama;
- MgSO_4 : Sulfato de Magnésio;
- mL: Mililitro;
- MM: Milimolar;
- mmol: Milimol;
- Mn^{2+} : Íon Manganês;
- mOsmol: Miliosmol;
- NaCl: Cloreto de Sódio;
- NE: Nutrição Enteral;
- nm: Nanômetros;
- NP: Nutrição Parenteral;
- NPT: Nutrição Parenteral Total;
- P: fósforo;
- PE: Pernambuco;
- P. ex.: Por exemplo;
- PO_4^{3-} : íon Fosfato;
- P1: Padrão 1;
- P2: Padrão 2;
- P3: Padrão 3;
- U.A.: Unidades Arbitrárias
- UFPE: Universidade Federal de Pernambuco;
- UV: Ultravioleta;

- v: Volume;
- Zn^{2+} : Íon Zinco (II);

Resumo

A nutrição parenteral (NP) é um suporte nutricional artificial, composta dos nutrientes necessários para manutenção normal do metabolismo. A formação de precipitados entre íons cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}) é um dos maiores problemas enfrentados na preparação de formulações para NP, pois a administração de partículas de fosfato de cálcio com tamanho superior a 5 μm , pode causar a morte dos pacientes por embolia. Vários fatores interferem na ocorrência de formação do precipitado: pH, concentração de cálcio, concentração de fósforo, fonte de cálcio, fonte de fósforo, concentração de magnésio, concentração final de aminoácidos, influência dos eletrólitos, ordem de adição, temperatura de conservação/administração e tempo de conservação. Dentre estes fatores, a ordem de adição foi escolhida para avaliação da estabilidade com relação à formação de particulados de fosfato de cálcio, pois não existe um protocolo padrão de manipulação de NP. A hipótese aqui apresentada e testada, relaciona as divergências na ordem de adição dos componentes com a estabilidade da formulação de 08 centros manipulantes do município de Recife, Pernambuco. Aplicou-se a ordem de adição informada por cada um dos centros manipulantes na preparação de três diferentes formulações parenterais neonatais 2-em-1 padronizadas sem a presença dos íons Ca^{2+} . O Ca^{2+} sob a forma de gluconato de cálcio foi adicionado gradualmente nas diferentes formulações e utilizou-se a espectrometria de absorção na região UV-visível para avaliação da formação de precipitados. A partir da análise espectral o início da turvação dos sistemas foi determinada e correlacionada com a concentração relativa entre fosfato e cálcio e o pH do sistema. Os resultados mostram que existem diferenças relevantes nas ordens de adição entre os centros e também na estabilidade das formulações. Com isto, dos 08 centros pesquisados, 5 possuem ordens de adição estáveis e 3 possuem ordens de adição pouco estáveis, comportando, aproximadamente, 3 vezes menos cálcio. Também foi observada a influência do pH na formulação: quanto mais ácido o meio, menor é a formação de precipitados e mais estável é a formulação preparada. Observou-se que uma maior quantidade de aminoácido é de fundamental importância para a estabilidade da formulação final, pois estabiliza melhor a formulação. A análise de todos os resultados baseados no estudo em laboratório aponta para sugestões importantes com relação às ordens de adição, de forma a se antever as que levam a sistemas mais estáveis, e, conseqüentemente, mais seguros para a saúde dos pacientes.

Palavras-chave: nutrição parenteral, precipitação química, vitaminas, fosfatos de cálcio.

Abstract

Parenteral nutrition (PN) corresponds to a solution or an emulsion composed of all the nutrients necessary to maintain the normal metabolism of patients. The formation of precipitates from the reaction of Ca^{2+} and PO_4^{3-} (phosphate) is still one of the great problems encountered in the preparation of formulations for PN. The administration of particles greater than 5 μm may cause death of the patient by pulmonary embolism. There are many factors that interfere in the formation of such precipitates: pH, calcium/phosphate concentration, calcium/phosphate/Mg source, final concentration of amino acids, presence of electrolytes, order of mixing, conservation temperature and administration temperature. Among these factors, the order of mixing was chosen to evaluate the stability of PN formulations to form calcium-phosphate precipitates. There is no single definite protocol that is used to prepare a PN formulation. The present hypothesis relates the differences in the order of mixing presented by 08 manipulating centers (MC) in the city of Recife, PE, Brazil and the capacity of the formulation to prevent the formation of precipitates. The order of mixing of each MC was tested for a set of three different 2-in-1 standardized neonatal PN formulations, in triplicate. Calcium (calcium gluconate) was added last in 1 mL aliquots to the formulation and the pH and spectrophotometric behavior was measured. The spectral analysis was used to establish the beginning of turbidity, which was further related to the relative concentration of phosphate and Ca^{2+} and the pH of the formulation. The results show that there are relevant differences in the order of mixings of the MCs and on the stability of the formulations. Among the 08 MC studied, 05 present a more stable order of mixing and 03 presented less stable ones, and these last held three times less calcium. The pH of the formulations during the addition of Ca^{2+} was also discussed: the more acid the formulation, a less tendency of precipitate formation is observed. Moreover, the relative concentration of amino acids in the systems is crucial for its stability. The

analysis of all the results obtained in the laboratory bench point out important suggestions for the stability of the formulations and their safe use in the patients.

Keywords: colloidal stability, precipitation process, calcium phosphate, parenteral nutrition

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 3.1 – Equilíbrio sugerido para a dissociação/formação de fosfato de cálcio em meio aquoso. | 37 |
| Figura 3.2 – Fontes de fosfato utilizadas em formulações para NP. | 38 |
| Figura 3.3 – Esquema de avaliação do início da turvação do sistema fosfato/cálcio a partir da observação da absorvância do sistema a $\lambda = 500$ nm. | 49 |
| Figura 5.1 – Esquema da ordem de adição dos constituintes das formulações parenterais nos centros de manipulação. | 55 |
| Figura 5.2 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM1. | 55 |
| Figura 5.3 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM2. | 56 |
| Figura 5.4 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM3. | 56 |
| Figura 5.5 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM4. | 56 |
| Figura 5.6 Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM5. | 57 |
| Figura 5.7 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM6. | 57 |
| Figura 5.8 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM7. | 57 |

Figura 5.9 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio para as formulações padrão P1, P2 e P3 do Centro Manipulante CM8. 58

Figura 5.10 – Avaliação do ponto de turvação das formulações durante a adição de gluconato de cálcio em 10 formulações padrão utilizando a ordem de manipulação do CM3. 61

Figura 5.11 – Variação do Ph durante a adição de gluconato de cálcio (mL) até o início da turvação em 10 padrões neonatais para NP. 62

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 4.1 – Componentes intravenosos utilizados na preparação das formulações parenterais. | 46 |
| Tabela 4.2 – Equipamentos de registro utilizados no procedimento experimental. | 46 |
| Tabela 4.3 – Formulações neonatais padronizadas utilizadas no presente estudo. | 47 |
| Tabela 4.4 - Componentes de 10 formulações padrão utilizadas neste trabalho. | 50 |
| Tabela 4.5 – Correspondência entre o nome químico e o nome da vitamina. | 51 |
| Tabela 5.1 – Ordem de adição de cada centro manipulante (CM) consultado no Recife (2011-2012), bem como algumas condições de manipulação. | 54 |
| Tabela 5.2 – Resultado da determinação do ponto inicial de turvação das formulações quando da adição de gluconato de Ca^{2+} , no estudo da ordem de adição. | 59 |
| Tabela 5.3 – Resultado da determinação do ponto inicial de turvação das formulações quando da adição de gluconato de Ca^{2+} , no estudo da influência da glicose e do aminoácido. | 61 |
| Tabela 5.4 – Valor do pH dos componentes individuais usados na formulação NP. | 64 |
| Tabela 5.5 – Lista de polivitamínicos existentes no mercado nacional em 2012. | 65 |
| Tabela 5.6 – Componentes e quantidades individuais das vitaminas presentes nos polivitamínicos nacionais cuja bula encontra-se disponível para verificação. Hachurado em verde encontram-se os itens com registro para comercialização. | 66 |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 19 |
| 2. Objetivos | 23 |
| 2.1 Objetivo geral | 23 |
| 2.2 Objetivos específicos | 23 |
| 3. Referencial Teórico | 25 |
| 3.1 Definição de Nutrição Parenteral | 25 |
| 3.2 Um breve histórico da Terapia de Nutrição Parenteral | 25 |
| 3.3 Classificação da Nutrição Parenteral | 26 |
| 3.4 Indicações e Contra-indicações da Nutrição Parenteral | 27 |
| 3.5 Vias de administração da Nutrição Parenteral | 29 |
| 3.6 Constituintes da Nutrição Parenteral | 29 |
| 3.6.1 Carboidratos | 30 |
| 3.6.2 Lipídeos | 30 |
| 3.6.3 Proteínas | 30 |
| 3.6.4 Componentes Minerais | 31 |
| 3.6.5 Vitaminas | 33 |
| 3.6.6 Água | 33 |

| | |
|---|----|
| 3.7 Fornecimento de cálcio e fósforo em NP pediátrica | 34 |
| 3.8 Instabilidades Físico-Químicas Encontradas nas Formulações de Nutrição Parenteral | 35 |
| 3.8.1 Separação das Fases da Emulsão Lipídica | 35 |
| 3.8.2 Degradação por Processos Oxidativos | 36 |
| 3.8.3 Precipitação de Fosfato de Cálcio | 36 |
| 3.9 Outros Problemas Encontrados nas Formulações de Nutrição Parenteral | 40 |
| 3.10 Recomendações Existentes em Nutrição Parenteral | 41 |
| 3.11 Problemáticas abordadas nesta Dissertação | 43 |
| 4.1 Formulação do questionário e visita aos centros manipulantes do Recife | 45 |
| 4.2 Materiais | 45 |
| 4.3 Equipamentos | 46 |
| 4.4 Padrão e quantidade dos componentes usados no experimento da análise da ordem de adição mais estável entre os centros manipulantes | 46 |
| 4.5 Acompanhamento da variação da absorvância e do pH das formulações da nutrição parenteral ao adicionar-se cálcio, até obter-se a turvação do sistema | 47 |
| 4.6 Análise do perfil de turvação e pH para 10 diferentes padrões de NP | 48 |
| 4.7 Pesquisa no <i>site</i> da ANVISA dos polivitamínicos disponíveis atualmente no mercado brasileiro. | 49 |
| 5.1 Resultados da Pesquisa sobre a ordem de adição utilizada pelos centros Manipulantes | 53 |
| 5.2 Análise do perfil de turvação das formulações padronizadas | 55 |
| 5.3 Resultados da média da absorvância dos 10 padrões do | 60 |

| | |
|--|----|
| CM8 ao usar-se a ordem de adição do CM3 | |
| 5.4 Polivitamínicos injetáveis comercializados no Brasil | 64 |
| 6.1 Conclusões | 68 |
| 6.2 Perspectivas | 68 |
| Referências Bibliográficas | 71 |
| Apêndice A Composição da solução de aminoácidos | 76 |
| Apêndice B Pesquisando no site da ANVISA: passo a passo | 79 |

Introdução

1. Introdução

A NP é um suporte nutricional artificial que visa a manutenção ou recuperação do estado nutricional de um indivíduo [ARIZMENDI *et al.*, 2002]. Sendo composto de todos os nutrientes necessários à manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas, devendo ser estéril e apirogênica, por se tratar de uma formulação que é administrada por via endovenosa [BRASIL, 1998]. Sua composição contém: aminoácidos, carboidratos, lipídeos, água, minerais, oligoelementos e vitaminas [WAITZBERG, 2002]. No âmbito hospitalar, a execução, supervisão e avaliação da terapia de nutrição parenteral são de responsabilidade de uma equipe multiprofissional composta por enfermeiros, farmacêuticos, médicos e nutricionistas [CENEP, 1998]. Ao profissional farmacêutico é atribuída a responsabilidade por todas as operações inerentes ao desenvolvimento e preparo (avaliação farmacêutica, manipulação, controle de qualidade, conservação e transporte) da NP, atendendo às recomendações das Boas Práticas de Preparação [BRASIL, 1998]. Portanto, cabe a esse profissional a realização de pesquisas no âmbito da NP para a formulação de produtos mais seguros e eficazes, que garantam a máxima estabilidade e compatibilidade [CENEP, 1998].

São diversos os problemas enfrentados pelos farmacêuticos em suas atribuições relacionadas à formulação, manipulação e manutenção da estabilidade das formulações empregadas em NP. Uma rígida avaliação com relação à compatibilidade e estabilidade físico-química deve ser realizada pelo farmacêutico antes da utilização de NP, de modo a evitar problemas decorrentes da gama de possibilidades de interação entre os mais diferentes componentes que podem estar presentes nessas preparações [CENEP, 1998]. O preparo de misturas para Nutrição Parenteral (NP) inevitavelmente forma sistemas que são bem menos estáveis que seus constituintes individuais. Durante a preparação, conservação e administração dessas misturas existe a possibilidade de ocorrer incompatibilidades entre as substâncias presentes, com formação de precipitados, e/ou a ocorrência de degradações e alterações químicas [ALLWOOD & KEARNEY, 1998]. A administração de NP contendo partículas com tamanho superior a 5 micrômetros pode causar a obstrução (embolia) de artérias pulmonares, trazendo graves conseqüências clínicas, podendo inclusive levar os pacientes à óbito [LUMPKIN, 1994; MARKS & CRILL, 2004].

A problemática aumenta ainda mais para pacientes neonatos. Além de serem os grandes candidatos a este tipo de terapia nutricional, os requerimentos dos prematuros acrescentam outro problema às formulações. Eles necessitam de altas quantidades de cálcio (Ca) e fósforo (P) para mineralização óssea. Como a fonte de fósforo utilizada é o composto inorgânico fosfato de potássio sua oferta é limitada pela solubilidade desses íons em solução aquosa e principalmente pela tendência que estes íons apresentam de formação de precipitados com baixa solubilidade [EGGERT *et al.*, 1982; RIGO *et al.*, 2006]. A literatura mostra que vários fatores influenciam na ocorrência de formação do precipitado de fosfato de cálcio. Dentre os fatores diretos, podem ser citados o pH da formulação, a concentração de cálcio, a concentração de fósforo e a temperatura de conservação e de administração. Como fatores indiretos observam-se a fonte de cálcio, fonte de fósforo, concentração final de aminoácidos, a influência dos eletrólitos, a ordem de adição, o tempo de conservação [PASSOS, 2009].

Além do problema acima informado de estabilidade físico-química, outro problema observado é com relação à adequada suplementação de vitaminas. Torna-se também de grande relevância para neonatos, uma vez que estes apresentam baixa reserva de vitaminas ao nascer (cerca de 50% menos que um adulto), alta taxa de crescimento e deficiente sistema de defesa contra agentes oxidantes [SHULMAN, 2000]. As preparações de NP são geralmente suplementadas com multivitamínicos antes do início da terapia nutricional [KOLETZKO, GOULET ET AL, 2005].

Este trabalho visou abordar dois questionamentos comuns que ocorrem durante a preparação da formulação utilizada na NP na região metropolitana do município de Recife, Pernambuco:

- A ordem de adição afetar a tendência do sistema em formar particulados entre o Ca^{2+} e o fosfato presentes no meio?
- A dosagem de vitaminas empregada é adequada para uma suplementação eficiente ao paciente?

A motivação desta abordagem veio de questionamentos vindos dos centros manipulantes que seguem as boas práticas de manipulação descritas pela ANVISA, mas que ficam ainda inseguras quando se trata da ordem de adição dos constituintes, das

quantidades relativas de cálcio e fosfato de uso seguro e sobre a quantidade de polivitamínico segura e eficiente deverá ser utilizada nas formulações.

Objetivos

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Averiguar qual a ordem de manipulação de formulações para uso em NP utilizada pelos diferentes Centros que manipulam nutrição parenteral em Recife, aplicar esta ordem em formulações padrão para uso neonatal e estabelecer critérios de estabilidade a partir dos resultados, bem como também saber os polivitamínicos usados atualmente pelos centros de manipulação de Nutrição Parenteral.

2.2 Objetivos específicos

- Descobrir a(s) ordem(ns) de adição mais estável(is) em relação à formação de precipitados dos centros de manipulação de nutrição parenteral de Recife;
- Saber os fatores que influenciam na estabilidade das formulações de nutrição parenteral;
- Descobrir os fatores que levam ao uso de um determinado polivitamínico dos centros de manipulação de nutrição parenteral de Recife;
- Pesquisar os polivitamínicos injetáveis disponíveis atualmente no mercado nacional;
- Comparar a composição dos polivitamínicos injetáveis disponíveis atualmente no mercado nacional;

Fundamentação Teórica

3. Referencial Teórico

3.1 Definição de Nutrição Parenteral

A nutrição parenteral (NP) é uma solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais; estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas [BRASIL, 1998].

A NP apresenta o intuito de fornecer todos os elementos exigidos para uma dieta adequada, mantendo o metabolismo corporal normal, ajudando a recuperação da enfermidade de base e permitindo o repouso digestivo naqueles pacientes aos quais está indicada [ARIZMENDI *et al.*, 2002].

A NP é uma preparação de uso extemporâneo, cujos diferentes componentes são misturados com técnica asséptica, em cabines de fluxo laminar horizontal, evitando-se assim a contaminação microbiológica [FALGAS *et al.*, 2002]. Exceto nos casos de administração imediata, a NP deve ser conservada sob refrigeração (2°C a 8°C) logo após o preparo e durante todo e qualquer transporte. É recomendável que o tempo total entre preparação e administração não exceda 48 horas, salvo as formulações que passaram por estudos de estabilidade previamente realizados garantindo prazo de validade superior pela comprovação da qualidade físico-química e microbiológica [BRASIL, 1998]. A NP é misturada em bolsa de material plástico acetato de etilvinila (EVA), isento de aditivos plastificantes solúveis [ALLWOOD & KEARNEY, 1998; SENPE, 1996; DRISCOLL, 2003], ou em bolsa multilaminar, que apresenta baixa permeabilidade ao oxigênio e alta transparência [ALLWOOD & KEARNEY, 1998; BALET *et al.*, 2004].

3.2 Um breve histórico da Terapia de Nutrição Parenteral

A história da NP começou a ser traçada por volta de 1600 quando *Sir Christopher Wren* infundiu vinho e cerveja na corrente sangüínea de um cão

[FAINTUCH, 1976]. Após este episódio se passaram mais de 300 anos para surgir com *Dr Latta*, em 1931, soluções venosas contendo carboidrato, cloreto de sódio e água para tratamento de algumas doenças como a cólera [LATTA, 1931].

KNIGHT e colaboradores, em 1980, evidenciaram, no Departamento de Cirurgia Pediátrica do Hospital Universitário de Ohio, que essas quantidades de íons Ca e P eram incompatíveis com a estabilidade da NP nos volumes utilizados em neonatologia. O estudo foi realizado com uma menina nascida em 34 semanas, pesando 1,56 kg com gastroquises e infarto mesentérico devido à síndrome do intestino curto. A criança foi tratada cirurgicamente e, voltando desta cirurgia iniciou a NP com 2 g/ kg/ dia de aminoácidos, 30 mEq/ L de cálcio, 29 mEq/L de fósforo, sulfato de zinco e sulfato de cobre. Após a adição dos oligoelementos na NP começou a formação de cristais no cateter. Inicialmente este aparecimento de cristais foi atribuído à entrada da vitamina C na mistura. Após a retirada da vitamina C outro catéter foi perdido por aparecimento de cristais, então os oligoelementos foram retirados. Após esta retirada, mais dois catéters foram perdidos por formação de cristais. Os cristais foram analisados e a análise demonstrou que o cristal era de fosfato de cálcio. A concentração de cálcio foi alterada para 20 mEq/ L em 125 mL/ kg/ dia de solução e mais nenhum episódio de formação de cristais ocorreu. Contudo, a criança apresentava severa desmineralização óssea. A solução para o problema foi separar o cálcio do fósforo em duas bolsas de NP, uma contendo 60 mEq/ L de cálcio e a outra contendo 40 mEq/ L de fósforo. Após esta alteração, a paciente evoluiu para sepse três semanas após e veio a óbito.

Anteriormente, Kaminski e colaboradores também propuseram como alternativa para a administração de altas doses de cálcio e fósforo, o uso de duas bolsas de NP, uma contendo todo o fósforo e a outra contendo todo o cálcio [KAMINSKI *et al.*, 1974]. Vale destacar que este artifício foi utilizado antes do advento do fosfato orgânico. Em preparações que ainda utilizem a forma inorgânica do fósforo está recomendação ainda é válida.

3.3 Classificação da Nutrição Parenteral

Conforme composição e forma de preparo, a NP pode ser classificada em:

- a) Nutrição parenteral total (NPT) - Todos os nutrientes são administrados por via venosa central [ARIZMENDI *et al.*, 2002];
- b) Nutrição parenteral parcial - Quando um ou mais componentes não são misturados, normalmente utilizadas em administração por via periférica [ARIZMENDI *et al.*, 2002];
- c). Nutrição parenteral padronizada ou padrão - Trata-se de composições previamente definidas para grupos de pacientes com necessidades metabólicas em comum, como principais vantagens a redução do desperdício e adequada previsão da estabilidade. Atualmente é possível encontrar disponíveis no mercado misturas padronizadas prontas para uso, indicadas para locais onde o emprego de NP é irregular ou onde não é possível prepará-la [KROHN *et al.*, 2005; MARCHINI *et al.*, 1998].

Quando a NP é acrescida de emulsão lipídica, é denominada de “mistura 3 em 1”. Quando a formulação é uma solução não contendo a emulsão lipídica, é caracterizada como uma mistura 2 em 1 [ASPEN, 2002].

3.4 Indicações e Contra-indicações da Nutrição Parenteral

Indica-se a NP na impossibilidade de utilização do trato digestivo, seja por impossibilidade na administração oral ou quando a nutrição enteral (NE) é ineficaz ou contra-indicada. A decisão da forma de nutrição a ser utilizada também está relacionada com a relação risco/benefício, que é favorável a NE sendo visto tratar-se de uma preparação relativamente simples e barata a ser administrada pela via fisiológica natural. Portanto, a NP só passa a ser uma opção de suporte nutricional quando houver qualquer alteração funcional ou anatômica no sistema gastrointestinal [ASPEN, 2002; LOURENÇO & CAMILO, 2004].

De maneira geral, a NP é indicada a todo paciente ao qual não é possível, não é indicada ou há rejeição da ingestão de alimentos, tanto na forma oral como por sonda, ou ainda quando o faça em quantidade insuficiente. Em suma, a indicação da NP é feita a pacientes cuja via enteral não é utilizado para a administração, digestão ou absorção

de nutrientes, por um período maior que sete dias ou quando é desejável manter o sistema digestivo em repouso por motivos terapêuticos [ARIZMENDI *et al.*, 2002].

Para se iniciar o fornecimento de nutrição parenteral, devem ser obedecidos os seguintes critérios de indicações [ARIZMENDI *et al.*, 2002; ASPEN, 2002; KORETZ, 2007]:

- a) Pacientes em pré-operatório ou pós-operatório imediato, ou a espera de exames que devem manter jejum [ARIZMENDI *et al.*, 2002];
- b) Pacientes que apresentem hemorragia do trato digestivo superior, leves ou moderadas [ARIZMENDI *et al.*, 2002];
- c) Pacientes com distúrbios gastrintestinais [KORETZ, 2007];
- d) Pacientes que se encontram em situação pós-traumática (sepse, politraumatismo, grande queimadura, grande cirurgia) [KORETZ, 2007];
- e) Pacientes desnutridos que não podem ou não querem se alimentar por via enteral (cirurgia digestiva, doenças inflamatórias intestinais graves, neoplasias não complicadas e pacientes com anorexia nervosa) [ARIZMENDI *et al.*, 2002];
- f) Pacientes com doenças crônicas ou insuficiências orgânicas (enfermidade pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, insuficiência renal ou hepática) [ARIZMENDI *et al.*, 2002];
- g) Pacientes pediátricos neonatos, que apresentem má formação congênita do trato gastrointestinal e prematuros [KORETZ, 2007].

Porém, tem-se as seguintes contra indicações para alimentação por via parenteral [NUTROCLÍNICA, 2000; VIANA, 1986].:

- a) Má perfusão tissular, sendo esta, contra-indicação absoluta. Não devendo ser nutridos pela via parenteral até que sua condição hemodinâmica seja restabelecida [NUTROCLÍNICA, 2000; VIANA, 1986];
- b) Dificuldade de acesso venoso, como nos casos de grande queimado e discrasias sanguíneas [NUTROCLÍNICA, 2000; VIANA, 1986];

c) Pós-operatório imediato [NUTROCLÍNICA, 2000; VIANA, 1986].

3.5 Vias de administração da Nutrição Parenteral

Depois de feita a triagem de escolha sobre a forma de alimentação do paciente, e caso seja optada a NP, vem uma segunda avaliação, que vai ser a escolha mais apropriada da via de administração da NP, que são basicamente duas [CENEP, 1998]:

a) via periférica: que é indicada para baixas concentrações de nutrientes; administração na região da mão e no antebraço; via de escolha para curtos períodos de terapia e sem desnutrição grave; tolerância osmótica máxima de aproximadamente 900 mOsmol/L, o que normalmente restringe o aporte de proteínas e calorias [BRINE & ERNST, 2004]. Esta via de administração tem as seguintes vantagens: mais simples; mais barata; apresenta menor risco de complicações (trombose e infecções). Mas, com algumas desvantagens, como, por exemplo, não permitir a infusão de soluções hiperosmolares (geralmente mais nutritivas) [CENEP, 1998].

b) via central: que é indicada para altas concentrações de nutrientes (sendo, portanto, a mais utilizada), formulações contendo emulsão lipídica e, também, é a via de escolha para longos períodos de terapia [CENEP, 1998]. A administração é através de cateter venoso posicionado em veia de grande calibre, como a veia cava superior (acesso pela subclávia e jugular interna), é alocado um catéter cuja implantação e manutenção deve ser realizada sob rigorosas normas de assepsia [ASPEN, 2002]. No âmbito hospitalar, deve-se administrar a ritmo constante pelas 24 horas do dia, evitando as mudanças bruscas na volemia, osmolaridade e glicemia, sendo obrigatória sua administração com bomba de perfusão e seu início gradual [ARIZMENDI *et al.*, 2002]. Possui, no entanto, a desvantagem de apresentar maior risco de infecções e complicações [CENEP, 1998].

3.6 Constituintes da Nutrição Parenteral

Os nutrientes que devem ser fornecidos no suporte nutricional parenteral podem ser divididos em três grupos: a fonte calórica, composta por carboidratos e gorduras; a fonte proteica, que são os aminoácidos; e os micronutrientes, que constitui os minerais,

oligoelementos e vitaminas. A água completa a composição, sendo o veículo da nutrição parenteral [WAITZBERG, 2002].

3.6.1 Carboidratos

Os carboidratos são utilizados como fonte calórica para a síntese de componentes celulares, depósitos de energia química e elementos estruturais de células e tecidos. Os carboidratos têm, também, uma função poupadora de proteínas, visto que, quando disponíveis em quantidade suficiente, impedem que as proteínas sejam utilizadas para a produção de energia. Os carboidratos impedem ainda a formação excessiva dos corpos cetônicos, derivados da oxidação lipídica, evitando assim a acidose metabólica [WAITZBERG, 2002].

A glicose é a fonte de carboidrato mais utilizada na composição da NP, pelo fato de ser o combustível natural metabolizável por todos os tecidos e que, em situações normais, é o melhor tolerado [WAITZBERG, 2002].

3.6.2 Lipídeos

Os lipídeos ou gorduras são produtos de origem biológica e caráter apolar. Na nutrição parenteral são fornecidos na forma de emulsões lipídicas óleo/água. Sua utilização permite a substituição de parte da glicose, possibilitando um melhor controle da glicemia, do fornecimento de líquidos e uma diminuição na produção de gás carbônico. Os lipídeos participam também da manutenção e integridade das membranas, do metabolismo do colesterol e são transportadores das vitaminas lipossolúveis [WAITZBERG, 2002].

3.6.3 Proteínas

As proteínas encontram-se presentes na estrutura de todos os tecidos; apresentam funções de enzimas e anticorpos; possuem atividade hormonal; participam da homeostase e coagulação sanguínea e do transporte de moléculas no organismo; atuam na contração muscular e na transmissão de impulsos nervosos [LEHNINGER *et al.*, 2004].

Em NP, as proteínas são fornecidas por meio de soluções de aminoácidos essenciais [ARIZMENDI *et al.*, 2002].

A estrutura química dos aminoácidos possuem características estruturais em comum, tais como:

- A presença de um carbono central α (alfa), quase sempre assimétrico; nas proteínas encontramos apenas "L" aminoácidos;
- Ligados a este carbono central, um grupamento carboxila, um grupamento amina e um átomo de hidrogênio;
- O quarto ligante é um radical chamado genericamente de "R", responsável pela diferenciação entre os 20 AA. É a cadeia lateral dos AA;
- É o radical "R" quem define uma série de características dos AA, tais como polaridade e grau de ionização em solução aquosa.

Devido a sua estrutura química, os aminoácidos são anfóteros pois em solução aquosa comportam-se como ácido e como base, formando íons dipolares, sendo assim, o grupamento carboxila ioniza-se em solução aquosa liberando próton, e adquirindo carga negativa e o grupamento amina ioniza-se em solução aquosa aceitando próton e adquirindo carga positiva.

Este comportamento depende do pH do meio aquoso em que o aminoácido se encontra. Em meio ácido, os AA tendem a aceitar prótons, comportando-se como bases e adquirindo carga positiva - ionizam seus radicais amino. Em meio básico, os AA tendem a doar prótons, comportando-se como ácidos e adquirindo carga negativa, ionizando seus radicais carboxila.

3.6.4 Componentes Minerais

Os componentes minerais são elementos químicos que apresentam diversas funções no organismo. Atuam como eletrólitos, quando na forma iônica, ou participam da composição de alguns compostos essenciais como, enzimas, hormônios, secreções e proteínas. Participam da regulação do metabolismo enzimático, mantém o equilíbrio ácido-básico, a estimulação nervosa e muscular e a pressão osmótica. Facilitam a

transferência de compostos pelas membranas celulares e compõem tecidos orgânicos. O excesso ou deficiência de um dos minerais interfere no metabolismo dos outros, sendo assim, existe uma dependência sinérgica entre eles [WAITZBERG, 2002].

- Cálcio:

O cálcio é o mineral mais abundante do organismo. É essencial nos processos de coagulação sanguínea e de ativação do sistema complemento, na excitabilidade neuromuscular e transmissão de impulsos nervosos. Atua na contração muscular e na mineralização dos ossos e dentes. Participa também da ativação enzimática e da regulação da função endócrina e exócrina [MARKS & CRILL, 2004]. O cálcio é ainda o responsável pelo transporte de vitamina B12 pelo trato gastrointestinal e é muito importante para manutenção e função da membrana das células [WAITZBERG, 2002].

A carência de cálcio (hipocalcemia) pode causar convulsões, parestesias, diarreia, perda de peso, dores ósseas, fraturas, raquitismo, osteoporose, osteomalácia e edema papilar. O excesso (hipercalcemia) pode provocar calcificações ou conduzir a uma arritmia cardíaca [WAITZBERG, 2002].

- Fósforo:

É fundamental para a mineralização e estrutura óssea e dentária, síntese de colágeno e homeostase do cálcio. Compõe os compostos fosfatos de alta energia (ATP e GTP), ácidos nucleicos e fosfolípidos, além da fosfocreatina, do AMP e do 2,3-difosfoglicerato, que apresenta função na dissociação da oxihemoglobina permitindo o lançamento de oxigênio para os tecidos [MARKS & CRILL, 2004]. O fósforo é também co-fator de múltiplos sistemas enzimáticos do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, e atua como modificador do equilíbrio ácido-básico plasmático para o tamponamento sanguíneo. Sendo ainda, um regulador da excreção renal de íons hidrogênio e da utilização do complexo vitamínico B [WAITZBERG, 2002].

A deficiência de fósforo (hipofosfatemia) traz seqüelas neurológicas, musculares, hematológicas, respiratórias, ósseas e renais. O excesso de fósforo (hiperfosfatemia) é caracterizado pela hipocalcemia e seus efeitos associados [MARKS & CRILL, 2004].

- Oligoelementos:

A classe dos oligoelementos é constituída por zinco, cobre, ferro, manganês, molibdênio, cromo, selênio, iodo e flúor. Também conhecidos como elementos traços, devido às baixas concentrações presentes no organismo, os oligoelementos estão envolvidos em muitos processos metabólicos, incluindo atividade enzimática e reações imunológicas [QUINTAL *et al.*, 1992; KOLETZKO *et al.*, 2005b].

3.6.5 Vitaminas

As vitaminas estão envolvidas na utilização de substratos energéticos, atuando como co-fatores de enzimas no metabolismo intermediário, e na síntese protéica, assim como no sistema imunológico e na cicatrização de feridas [ARIZMENDI *et al.*, 2002].

A deficiência destes compostos é chamada de avitaminose (carência total) ou hipovitaminose (carência parcial), aos quais induzem o surgimento das doenças de carência. Já o excesso é chamado de hipervitaminose e pode causar efeitos tóxicos [WAITZBERG, 2002].

De acordo com sua natureza hidrofílica ou hidrofóbica as vitaminas são classificadas em [GREENE *et al.*, 1988]:

a) Hidrossolúveis – ácido ascórbico (vitamina C) e o complexo B. o complexo B é um conjunto de 8 vitaminas são elas: Tiamina (B1); riboflavina (B2); niacina (B3); ácido pantotênico (B5); piridoxina (B6); biotina (B7); ácido fólico (B9); cianocobalamina (B12) .

b) Lipossolúveis - Retinol (A); calciferol (D); tocoferol (E); fitomenadiona (K1).

3.6.6 Água

A proporção de água no organismo varia de acordo com o sexo e a idade. Em um ser humano adulto saudável, cerca de 60% de seu peso corporal constitui-se de água. Já em recém-nascidos a quantidade de água pode chegar a 80% [WAITZBERG, 2002].

A água do organismo encontra-se distribuída em dois compartimentos principais: o líquido extracelular e o líquido intracelular. O líquido intracelular é o meio

onde ocorrem os processos metabólicos, enquanto que o líquido extracelular serve como o meio de transporte de gases, nutrientes e produtos do metabolismo celular. A água participa ainda dos processos digestivos e da composição dos humores corpóreos. Água é também essencial para a regulação da temperatura do organismo [WAITZBERG, 2002].

3.7 Fornecimento de cálcio e fósforo em NP pediátrica

Crianças e recém-nascidos, particularmente prematuros, constituem um grupo de pacientes que necessitam de cuidados especiais com relação ao suporte nutricional. Um aporte de nutrientes é necessário para propiciar a manutenção do metabolismo basal e favorecer o desenvolvimento desses pacientes [KOLETZKO *et al.*, 2005a]. Estatísticas indicam que um inadequado suporte nutricional fornecido a infantes que apresentam muito baixo peso ao nascimento (< 1,5 kg) aumenta o risco de apresentarem déficits substanciais no neurodesenvolvimento. A limitada capacidade funcional do estômago e dos processos enzimáticos e hormonais do intestino dos recém-nascidos interfere na digestão e na nutrição, comprometendo desta forma a oferta dos nutrientes. Os prematuros apresentam ainda outros problemas que dificultam o aporte nutricional: imaturidade na sucção e deglutição, alta necessidade calórica com pequena capacidade gástrica, reflexos pobres levando à aspiração, imaturidade e, geralmente, incompetência do esfíncter esofagogástrico, levando ao refluxo e diminuição na motilidade intestinal, particularmente, se não alimentado por via enteral [BRINE & ERNST, 2004].

As necessidades dos minerais cálcio e fósforo são maiores nos recém-nascidos, devido a um rápido desenvolvimento do esqueleto [MARKS & CRILL, 2004]. Em virtude da perda aumentada de cálcio na urina, à dificuldade em sua retenção e às baixas concentrações de cálcio e fósforo no leite materno, os recém-nascidos de muito baixo peso podem desenvolver osteopenia. Preconiza-se que a relação em massa de cálcio/fósforo a serem fornecidos deve ser de 1,7 visto que alguns estudos indicam que esta é a proporção que melhor promove a mineralização óssea pelo fato de simular as concentrações observadas em meio intra-uterino [TRINDADE, 2005].

3.8 Instabilidades Físico-Químicas Encontradas nas Formulações de Nutrição Parenteral

As mais importantes instabilidades físico-químicas da NP são: separação de fases da emulsão lipídica; degradação por processos oxidativos; e precipitação de fosfato de cálcio. A seguir cada uma destas instabilidades é descrita:

3.8.1 Separação das Fases da Emulsão Lipídica

A emulsão lipídica é um sistema coloidal metaestável. Portanto, mudanças no ambiente de estabilidade ótima acarretam em alterações na estrutura da emulsão, pelo efeito da coalescência das gotículas lipídicas, levando à separação das fases, oleosa e aquosa [ANTUNES, 2004; FALGAS *et al.*, 2002]. Se tal fenômeno não for perfeitamente detectado ou percebido antes da administração da mistura, há o risco de causar embolia gordurosa microvascular no paciente, visto que as gotículas infundidas maiores que 5 μm podem obstruir os vasos sanguíneos [DRISCOLL, 2003].

As emulsões são constituídas pela ação do agente emulsificante, que no caso das preparações para NP trata-se dos fosfolipídeos (lecitina) do ovo. São dois os mecanismos de atuação dos fosfolipídeos: (i) sua presença forma uma barreira mecânica que impede estericamente a aproximação entre as gotículas, devido à formação na interface óleo/água de um “filme protetor” em cada gotícula lipídica [ANTUNES, 2004]; (ii) a separação entre as gotículas também é mantida em virtude da repulsão das cargas negativas dos fosfolipídeos, que apresentam grupos fosfato ionizados, formando assim uma barreira eletrostática ao redor de cada gotícula [HERNANDO *et al.*, 2003]. Tal barreira elétrica atrai íons hidratados para a superfície da gotícula, formando uma camada de solvatação. As bordas desta camada, chamada de plano de cisalhamento, representam a fronteira do movimento relativo entre a gotícula oleosa e a fase aquosa. O potencial elétrico no plano de cisalhamento é conhecido como potencial zeta. Um aumento na concentração de contra-íons reduz o potencial zeta das gotículas oleosas e conseqüentemente a força de repulsão entre elas [AULTON, 2005].

3.8.2 Degradação por Processos Oxidativos

Os componentes da NP susceptíveis à degradação por processos oxidativos são as vitaminas, os aminoácidos e a emulsão lipídica. Diversas pesquisas relatam que a luz visível induz a fotodegradação das vitaminas A, D, E, K, C e complexo B nas preparações de NP [ALLWOOD & KEARNEY, 1998].

Dentre essas, o retinol e a riboflavina são as mais sensíveis a fotodegradação. Os estudos demonstram que o componente ultravioleta (UV) da luz é o agente causador da fotodegradação [ALLWOOD & KEARNEY, 1998].

3.8.3 Precipitação de Fosfato de Cálcio

O fornecimento adequado dos minerais cálcio e fósforo por meio de NP trata-se de um grande desafio. A obediência às necessidades fisiológicas em relação à suplementação de cálcio e fósforo, principalmente de pacientes pediátricos, incorre em uma limitação de ordem físico-química. Altas concentrações de íons cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}), diluídos em um baixo volume final de NP, aumentam o risco da formação de precipitados muito pouco solúveis de fosfato de cálcio, como indica a constante do produto de solubilidade, $K_{ps}(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2) = 2 \times 10^{-29}$, em meio aquoso com $\text{pH} = 7,0$ [DEAN, 1973].

De acordo com Dean, em 1973, os componentes dissociados a partir do fosfato de potássio (comercializado como uma mistura de K_2HPO_4 e KH_2PO_4) e o Ca^{2+} proveniente da dissociação do gluconato de cálcio, podem se associar de várias formas obedecendo ao equilíbrio químico de sua ionização. Esta por sua vez depende do pH do meio, pois o íon H^+ é um íon comum do equilíbrio.

O esquema apresentado na Figura 3.1 ilustra o que já é conhecido na literatura sobre este equilíbrio. Dois tipos de precipitados podem ocorrer: a precipitação imediata, composta por um pó amorfo branco, em flocos, de fosfato de cálcio - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ e a precipitação mediada pelo tempo, que leva à formação de cristais semitransparentes e bem definidos de fosfato de cálcio dibásico - CaHPO_4 [DEAN, 1973].

Outras fontes de fosfato, fontes orgânicas vem sendo utilizadas de forma a diminuir a tendência de precipitação das formas de fosfato de cálcio. São o glicerofosfato, a glicose-1-fosfato e a frutose 1-6 bifosfato dissódico. As estruturas químicas destas moléculas encontram-se representadas na Figura 3.2.

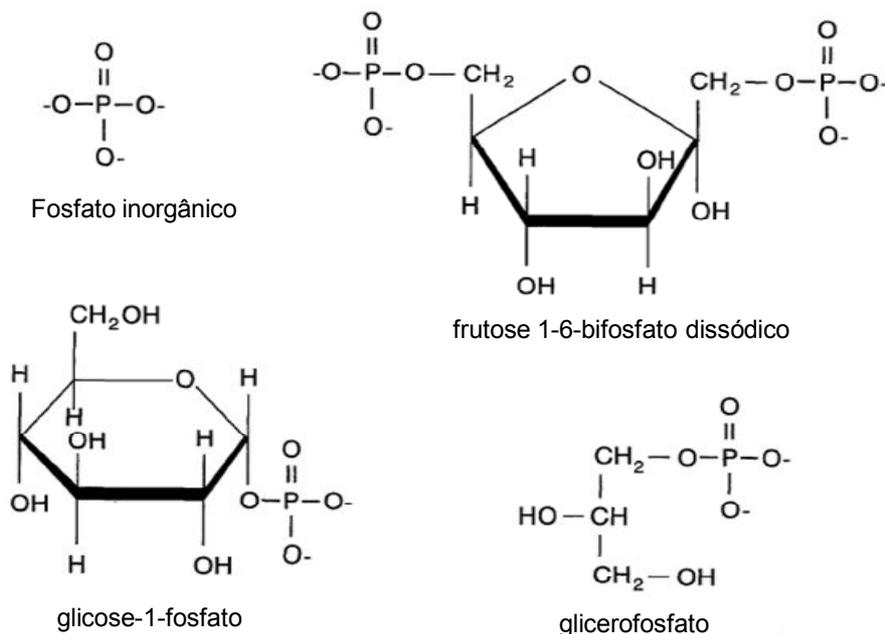


Figura 3.2 – Fontes de fosfato utilizadas em formulações para NP.

A administração de NP contendo partículas com tamanhos maiores que 5 micrômetros pode causar a obstrução (embolia) de artérias pulmonares, trazendo graves conseqüências clínicas, podendo acarretar na morte dos pacientes. Em 1994, o FDA publicou um alerta de segurança a respeito da precipitação de fosfato de cálcio [LUMPKIN, 1994] baseado no relato de pelo menos dois casos de angústia respiratória e duas mortes de pacientes que receberam NP [ASPEN, 1998]. Necrópsias confirmaram embolia pulmonar microvascular e pneumonite intersticial contendo fosfato de cálcio [REEDY *et al.*, 2005; SENPE, 1996].

Além dos casos clínicos, a presença de precipitados de fosfato de cálcio tem sido descrita na obstrução de cateteres venosos centrais durante administração de NP [MARKS & CRILL, 2004].

Vários fatores interferem na ocorrência de formação do precipitado de fosfato de cálcio, são eles: os fatores diretos, como o pH, concentração de cálcio, concentração de fósforo; e os fatores indiretos, como fonte de cálcio, fonte de fósforo, concentração final

de AA, influência dos eletrólitos, ordem de adição, temperatura de conservação, tempo de conservação e temperatura de administração [PASSOS, 2009].

- pH: a solubilidade do fosfato de cálcio é dependente do pH. O fosfato de cálcio dibásico é muito insolúvel, enquanto o fosfato de cálcio monobásico é relativamente solúvel. Em pH baixo predomina a forma monobásica solúvel; mas a medida em que aumenta o pH, aumenta a disponibilidade de fosfato dibásico para se ligar ao cálcio e precipitar. Portanto quanto menor o pH da nutrição parenteral, mais cálcio e fosfato podem ser solubilizados [IMEN,2009];

- presença de aminoácidos: os aminoácidos favorecem a estabilidade por não permitirem variações de pH e por formar complexos solúveis tanto com o cálcio como com o fosfato, diminuindo assim a concentração livre destes íons. Então, quanto maior for a concentração de aminoácidos, menor o risco de ocorrer precipitação [IMEN,2009];

- temperatura: o aumento da temperatura diminui a formação de complexos solúveis dos aminoácidos com os íons de cálcio e fosfato, favorecendo a precipitação. Quanto maior for a temperatura, mais íons cálcio se tornam disponíveis e mais fosfato de cálcio dibásico se forma. Desta maneira, uma nutrição parenteral que permanece límpida, sem precipitados por duas semanas na geladeira, pode precipitar em 4-6 horas à temperatura ambiente. E à 37°C a precipitação ocorre em apenas uma hora [IMEN,2009];

- fontes de cálcio: o uso de gluconato de cálcio diminui sensivelmente a precipitação do fosfato de cálcio quando comparado ao uso de cloreto de cálcio, devido à menor liberação do cátion para a solução [IMEN,2009];

- tempo de estocagem: quanto maior o tempo de estocagem, maior o risco de ocorrer precipitação devido às alterações provocadas pela ação da luz, altas temperaturas, etc. Temperatura e tempo são fatores importantes na estabilidade físico-química das nutrições parenterais. Elas não devem permanecer mais de vinte e quatro horas em temperatura ambiente, e quando armazenadas devem ficar sob refrigeração e protegidas da luz. A determinação do prazo de validade pode ser baseada em informações de avaliações da estabilidade físico-química dos componentes e considerações sobre a esterilidade, ou através da realização de testes de estabilidade. Vitaminas são susceptíveis à degradação pela luz e às reações químicas, por isso o ideal é só adicioná-las a formulação imediatamente antes da infusão [IMEN,2009];

· ordem de mistura: deve-se evitar o contato entre os íons cálcio e fosfato em soluções concentradas. Se a solução de fosfato é adicionada primeiro e a solução de cálcio bem depois, consegue-se aumentar substancialmente as quantidades de cálcio e fosfato misturados sem precipitação [IMEN,2009];

Mesmo que a precipitação não ocorra no frasco, foi descrito que a cristalização de fosfato de cálcio pode ocorrer no equipo da bomba de infusão ou no catéter se a velocidade de infusão for muito pequena, como ocorre para muitos recém-nascidos [IMEN, 2009].

3.9 Outros Problemas Encontrados nas Formulações de Nutrição Parenteral

Além da incompatibilidade química entre os componentes da formulação, deve-se ter cuidados quanto a contaminação da solução/emulsão, por se tratar de um tipo de administração endovenosa. Assim, as principais complicações de NP estão relacionadas abaixo [PASSOS, 2009; WAITZBERG, 2002]:

- problemas com o cateter: devido à sua inserção e devido a sua permanência na veia, pode-se aumentar o risco de infecção no paciente [PASSOS, 2009].

- problemas metabólicos: como hiperglicemia, hiperamonemia, desequilíbrio eletrolítico e séptico, sendo este último um grave problema, pois pode levar à septicemia, que pode ser influenciada pela doença de base do paciente que debilita a sua resistência a infecções [PASSOS, 2009].

- problemas com ação de agentes externos: tanto vitaminas quanto aminoácidos podem sofrer reações de oxidação, algumas vezes catalisadas pela luz e pelo aumento da temperatura (p.ex. em incubadoras) [BATHIA, 1993; ALWOOD, 1998].

- problemas com as soluções: podem ocorrer problemas relacionados com a contaminação no preparo e/ou no seu uso nas enfermarias, como também problemas relacionados com as incompatibilidades entre os componentes da bolsa, sendo eles: interação vitaminas-oligoelementos, interação fármacos-nutrientes, separação das fases da emulsão lipídica e interação cálcio-fósforo [PASSOS, 2009; ALWOOD, 1998].

Onde a incompatibilidade fármaco-nutriente tornou-se menos preocupante porque os fármacos não estão sendo mais adicionadas à bolsa de NP, pelo fato de existirem poucos estudos de compatibilidade, porém, em alguns hospitais ainda ocorre este tipo

de mistura, o que pode ser muito grave, devido às poucas informações que se tem. Assim, os três principais problemas da NPT são a quebra da emulsão lipídica, a precipitação de sais de cálcio e a interação vitaminas-oligoelementos.

3.10 Recomendações Existentes em Nutrição Parenteral

Diante da complexidade do tema, em abril de 1994, *The Food and Drug Administration* (FDA), publicou um *Safety alert* relatando problemas de precipitação associados com a NP. Isto ocorreu em resposta a duas mortes e alguns casos de problemas respiratórios em instituições onde os pacientes recebiam a NP 3 em 1. As nutrições parenterais continham precipitado de cálcio e fósforo e a autópsia dos pacientes revelou embolia pulmonar microvascular causada pelo fosfato de cálcio [RIBEIRO, 2007].

A partir deste episódio o FDA publicou recomendações para diminuir o risco na preparação da NP; A seguir estão descritas [RIBEIRO, 2007]:

- 1- A quantidade de cálcio e fósforo na mistura é um ponto crítico a ser considerado. A solubilidade do fosfato de cálcio deve ser calculada em relação ao volume onde ele foi adicionado e não ao volume final da mistura.
- 2- Algumas soluções de aminoácidos contêm fosfato. Este deve ser considerado no cálculo do fosfato total e sempre ser adicionado antes do cálcio na mistura .
- 3- A linha de infusão sempre deve ser lavada entre a adição dos componentes, principalmente, os incompatíveis.
- 4- A adição da emulsão lipídica à mistura a torna opaca, impedindo a visualização de precipitações. O lipídio deve ser o último insumo a ser adicionado.
- 5- Se a quantidade de cálcio e fósforo a ser administrada for quimicamente impossível de ser realizada, deve-se retirar o cálcio da mistura e administrá-lo diluído em soro lentamente para evitar seus efeitos adversos.
- 6- Caso se utilize de misturadores automáticos, todos os passos mencionados devem ser considerados e respeitados.
- 7- Durante a preparação da NP deve sempre existir a mistura e observação visual da solução em todas as etapas do processo incluindo a infusão.

8- Os filtros de linha devem ser utilizados na administração da NP por via central ou periférica. Para emulsões contendo lipídio, 3 em 1, recomenda-se filtros de 1,2 μm e para soluções sem lipídio, 2 em 1, recomenda-se filtros de 0,22 μm .

9- A NP deve ser administrada dentro de alguns prazos. Se estocada à temperatura ambiente, a infusão deve iniciar dentro das 24 horas após preparação. Se estocada sob refrigeração, a infusão deve iniciar dentro das 24 h após atingir a temperatura ambiente. O aquecimento da NP pode contribuir para a formação de precipitados, portanto, deve-se ter cuidado para que não haja aquecimento excessivo da mistura.

10- Se surgirem sintomas de angústia respiratória aguda, embolia pulmonar ou desenvolvimento de pneumonia intersticial, a infusão deve ser imediatamente interrompida e a solução checada quanto à presença de precipitados. As apropriadas intervenções médicas devem ser imediatamente realizadas.

Estas recomendações representam um grande avanço do FDA em relação ao problema da precipitação existente na NP até o momento, reconhecendo que há alternativas para a prevenção da precipitação na nutrição parenteral. Embora, como mencionado, o fosfato inorgânico seja a fonte mais utilizada, há também sua forma orgânica. O fosfato orgânico foi lançado há aproximadamente 23 anos atrás e nesta mesma época foi aprovado para uso em alguns países da Europa. Por conta do seu alto custo, seu uso ficou restrito a pacientes que necessitavam de altas concentrações de cálcio e fósforo, como é o caso dos prematuros. O advento deste insumo promoveu uma solução alternativa, porém de alto custo, ao problema de compatibilidade entre os íons Ca^{+2} e PO_4^{-3} , pois, com ele, consegue-se administrar grandes quantidades de cálcio e fósforo numa mesma solução [RIBEIRO, 2007].

Existem, na Europa, algumas fontes de fosfato orgânico, o glicerofosfato de sódio, a glucose-1-fosfato de sódio e a frutose 1-6-bifosfato dissódico [RONCHERA *et al.*, 1995; DRISCOLL, 2005] (Fig. 3.1). No Brasil, o que se tem disponível para comercialização é somente o glicerofosfato de sódio. Nos Estados Unidos a utilização do fosfato orgânico não é autorizada pelo FDA, portanto estudos de estabilidade de NP neste país são exclusivamente associados a formulações contendo fosfato inorgânico [RAUPP *et al.*, 1991; DRISCOLL *et al.*, 2005; DRISCOLL *et al.*, 2006].

3.11 Problemáticas abordadas nesta Dissertação

Devido à falta de um protocolo padrão existente em nutrição parenteral atualmente, imagina-se que existam muitas divergências entre os centros manipulantes do Recife, e como consequência, uns centros podem estar adotando ordens de adição mais estáveis e outros menos estáveis, com relação à formação de precipitados. Sendo assim, adotou-se como objetivo central uma forma metodológica para averiguar a estabilidade das ordens de adição. Como o problema associado aos pacientes neonatais é maior ainda, devido às grandes quantidades de cálcio e fosfato, aplicaram-se formulações padrão neonatais neste estudo, como será pormenorizado na metodologia.

A outra problemática investigada também é com relação ao atual uso dos polivitamínicos nas formulações para NP. Há cerca de dois anos que, com a perda do registro do polivitamínico mais aplicado em NP nos centros manipulantes de Recife, o “Opoplex®”, e com a consequente retirada deste produto do mercado, muitos centros ficaram sem saber qual polivitamínico o substituiria. Sendo assim, um problema muito discutido atualmente, na área, é a quantidade de vitamina que pode ser adicionada em formulações adultas e pediátricas baseado nos polivitamínicos existentes. Isto decorre do fato de que alguns polivitamínicos injetáveis presentes no mercado atualmente não possuem apresentação adulta e pediátrica separadas e não são específicos para nutrição parenteral. Os profissionais da área de saúde, principalmente os farmacêuticos têm dificuldade de precisar a quantidade ideal de polivitamínico que se pode aditivar na bolsa de NP durante a manipulação sem incorrer em problemas de incompatibilidade com os outros componentes e sem apresentar uma superdosagem. Portanto, este trabalho visa saber quais são os polivitamínicos atualmente usados pelos centros manipulantes e, em seguida, analisar quais são os polivitamínicos injetáveis presentes atualmente no mercado e fazer um comparativo entre as bulas dos polivitamínicos injetáveis atualmente disponíveis e comparar sua composição com o Opoplex utilizada até cerca de 5 anos usado pelos centros manipulantes.

Metodologia Experimental

4.0 Materiais e Métodos

Os objetivos específicos foram investigados através de duas abordagens, uma envolvendo a realização de coleta de informações nos Centros manipulantes do município de Recife, PE e outra no laboratório, preparando formulações 2-em-1 padrões e observando a formação de precipitados com relação à ordem de adição dos componentes.

4.1 Formulação do questionário e visita aos centros manipulantes do Recife

Inicialmente, formulou-se um questionário simples, curto e direto para que em seguida fossem feitas as visitas aos centros manipulantes. As visitas aos centros manipulantes foram previamente marcadas com os farmacêuticos responsáveis pela manipulação das nutrições parenterais e realizadas entre março e abril de 2012.

- Pergunta 1: Qual é o polivitamínico usado? Fabricante? Bula? Composição?

- Pergunta 2: Qual é a quantidade de polivitamínico usada?

- Pergunta 3: Já foram utilizados outros polivitamínicos? Quais?

- Pergunta 4: Qual a ordem de adição dos componentes da NP?

- Pergunta 5: A NP é padronizada ou individualizada?

Após visitação dos 8 centros manipulantes do Recife, fez-se as simulações das ordens de adição de cada centro no laboratório de Engenharia Biomédica na UFPE (Universidade Federal de Pernambuco), para que fosse analisado a estabilidade das formulações quanto a precipitação de fosfato de cálcio.

4.2 Materiais

Os componentes usados no preparo da nutrição parenteral do presente estudo estão listados na Tabela 4.1:

Tabela 4.1 – Componentes intravenosos utilizados na preparação das formulações parenterais.

| Componente | Fórmula Química | Concentração | Aapresentação | Fabricante |
|--|--|---|----------------------|-----------------------------------|
| Água para injeção | H ₂ O | - | Ampola 1000 mL | Fresenius-Kabi Laboratórios Ltda. |
| Solução estéril de aminoácidos (Aminoven infantil) | * | 10% m/v | Frasco-ampola 250 mL | Fresenius-Kabi Laboratórios Ltda. |
| Solução estéril de glicose | C ₆ H ₁₂ O ₆ | 50% m/v | Ampola 500 mL | Fresenius-Kabi Laboratórios Ltda. |
| Solução injetável de cloreto de potássio | KCl | 10% m/v | Ampola 10 mL | Halexistar |
| Solução injetável de cloreto de sódio | NaCl | 20% m/v | Ampola 10 mL | Halexistar |
| Solução injetável de gluconato de cálcio | C ₁₂ H ₂₂ O ₁₄ Ca | 10% m/v (Ca ²⁺ 232,3 mM) | Ampola 10 mL | Halexistar |
| Solução injetável de fosfato de potássio | K ₂ HPO ₄ / KH ₂ PO ₄ | 2 mEq/mL (1,1 mmol/mL) | Ampola 10 mL | Isofarma |
| Solução injetável de sulfato de magnésio | MgSO ₄ | 50% | Ampola 10 mL | Halexistar |
| Solução injetável de oligoelementos pediátrico | Zn ²⁺ Cu ²⁺ Mn ²⁺ Cr ³⁺ | 2,000 mg 0,040 mg 0,400 mg 0,004mg | Ampola 4 mL | Pharmédico |

* Composição dos aminoácidos encontra-se no apêndice A

4.3 Equipamentos

A Tabela 4.2 apresenta as especificações dos equipamentos utilizados nos procedimentos experimentais.

Tabela 4.2 – Equipamentos de registro utilizados no procedimento experimental.

| Equipamento | Fabricante | Modelo |
|--|-------------------|-------------------|
| Espectrofotômetro de absorção eletrônica no UV-Visível | Thermo Scientific | Evolution 60 BB |
| pHmetro digital | Hanna | pH 21 pH/mv meter |

4.4 Padrão e quantidade dos componentes usados no experimento da análise da ordem de adição mais estável entre os centros manipulantes:

De acordo com o questionário formulado para questionamento nos centros manipulantes, percebeu-se que a nutrição parenteral pediátrica formulada pelos mesmos é individualizada na grande maioria dos casos e, raramente, padronizada.

Tabela 4.3 – Formulações neonatais padronizadas utilizadas no presente estudo.

| Componente (solução) | Volume (mL) | | |
|---|---------------|---------------|---------------|
| | Padrão 1 (P1) | Padrão 2 (P2) | Padrão 3 (P3) |
| Solução de Aminoácidos | 15,00 | 20,00 | 30,00 |
| Glicose | 11,00 | 21,00 | 19,00 |
| K ₂ HPO ₄ / KH ₂ PO ₄ | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| KCL | 1,49 | 1,49 | 1,49 |
| NaCl | 0,88 | 0,88 | 0,88 |
| MgSO ₄ | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Oligoelementos | 0,20 | 0,20 | 0,20 |
| Água | 68,18 | 53,18 | 45,18 |

Observação: as misturas foram preparadas com água estéril em quantidade suficiente para completar o volume final de 98 mL. Pois ao invés de se adicionar 2 mL de cálcio, de acordo com as formulações padrão do CM8, adicionou-se o mesmo em alíquotas de iguais volumes até a turvação do sistema, com o objetivo de saber qual o volume de solução é necessário até sua turvação.

Porém, para título de pesquisa teve-se que trabalhar com formulações padronizadas, portanto a adotada pelo centro de pesquisas NP² (Núcleo de Pesquisas em Nutrição Parenteral) foi a formulação padronizada fornecida por um dos Centros de Manipulação (CM8).

A tabela padrão fornecida pelo CM8 era composta por 10 formulações padrão, das quais foram selecionadas 3 formulações com três diferentes concentrações de glicose e aminoácidos, para serem os padrões do projeto. Após os cálculos de conversão para mililitros (mL), formularam-se os padrões de acordo com a Tabela 4.3.

4.5 Acompanhamento da variação da absorvância e do pH das formulações da nutrição parenteral ao adicionar-se cálcio, até obter-se a turvação do sistema

Prepararam-se as formulações padrão de NP pediátrica, de acordo com a ordem de adição dos componentes de cada local. Em seguida, utilizou-se o pHmetro e o espectrofotômetro para obtenção do pH e da absorvância, respectivamente, sem a presença do cálcio na solução.

Em seguida, foi-se adicionando a solução de gluconato de cálcio em alíquotas de 1 mL e após cada adição foram feitas as leituras do pH e da absorvância (200 - 900 m), até o estabelecimento da turvação do sistema.

Todas as análises foram realizadas em triplicata e as médias dos resultados foram representadas em gráficos pH *versus* Volume de Ca^{2+} , Absorbância *versus* Ca^{2+} . De forma a avaliar o início da turvação dos sistemas, foi observada a absorbância em 500 nm. Este comprimento de onda não é absorvido por nenhum dos componentes e o acréscimo de sua linha de base foi utilizado como um indicativo de espalhamento de luz devido à formação de precipitados > 100 nm. Os dados obtidos foram descritos em gráficos Absorbância a 500 nm (A500) *versus* Ca^{2+} adicionado.

4.6 Análise do perfil de turvação e pH para 10 diferentes padrões de NP

A partir dos resultados obtidos na Seção 4.5 foi realizado o perfil de turvação para 10 diferentes formulações padrões pediátricas utilizando-se a ordem de adição do CM8. Após os cálculos de conversão para mililitros (mL), formularam-se os padrões de acordo com a Tabela 4.4.

As formulações foram preparadas utilizando-se a ordem de adição do centro manipulante CM3, que foi considerada umas das mais estáveis. Em seguida, utilizou-se o pHmetro e o espectrofotômetro para obtenção do pH e da absorbância, respectivamente, sem a presença do cálcio na solução e durante a adição do gluconato de cálcio (adicionado em alíquotas de 1 mL). Após cada adição, agitou-se manualmente o sistema e aguardou-se cerca de 30 s. Em seguida foram feitas as leituras do pH e da absorbância (200 - 900 m), até o estabelecimento da turvação do sistema.

Todas as análises foram realizadas em triplicata e as médias dos resultados foram representadas em gráficos pH *versus* Volume de Ca^{2+} , Absorbância *versus* Ca^{2+} . De forma avaliar o início da turvação dos sistemas, foi observada a absorbância em 500 nm. Este comprimento de onda não é absorvido por nenhum dos componentes e o acréscimo de sua linha de base foi utilizado como um indicativo de espalhamento de luz devido à formação de precipitados > 100 nm. [PEREIRA, 2007]. Os dados obtidos foram descritos em gráficos Absorbância a 500 nm (A500) *versus* gluconato de Cálcio (Ca^{2+}) adicionado, conforme Figura 3.3

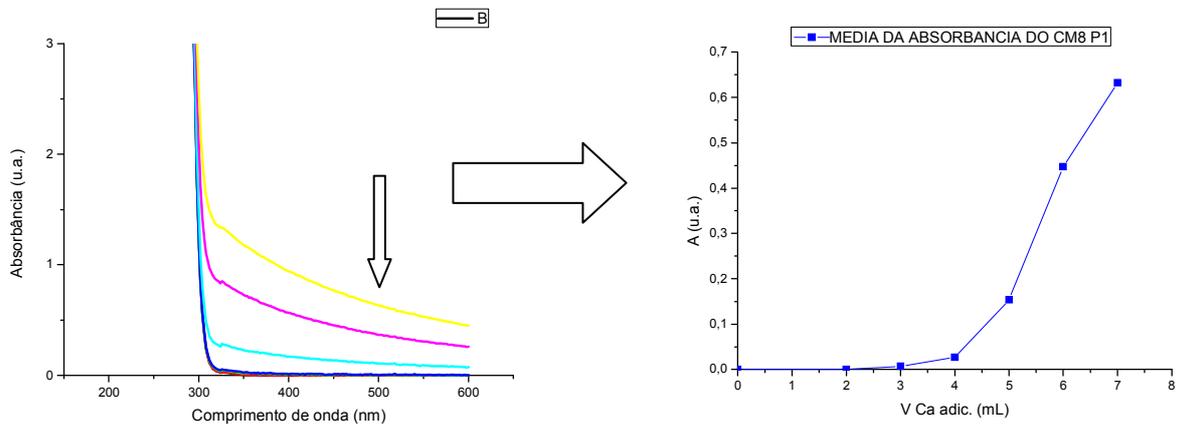


Figura 3.3 – Esquema de avaliação do início da turvação do sistema fosfato/cálcio a partir da observação da absorbância do sistema a $\lambda = 500 \text{ nm}$.

4.7 Pesquisa no *site* da ANVISA dos polivitamínicos disponíveis atualmente no mercado brasileiro.

A fonte de pesquisa escolhida para a análise de polivitamínicos (descrição dos componentes em detalhe na Tabela 4.5 disponíveis atualmente no mercado nacional foi o *site* da ANVISA.

Tabela 4.4 - Componentes de 10 formulações padrão utilizadas neste trabalho

| Compo- nente | Volume do componente (mL) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 | F9 | F10 |
| AA | 15,00 | 15,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 25,00 | 25,00 | 25,00 | 30,00 | 30,00 |
| Glicose | 11,00 | 16,00 | 11,00 | 16,80 | 21,00 | 15,8 | 21,00 | 26,2 | 19,00 | 20,2 |
| NaCl | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,88 |
| KCl | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 | 1,49 |
| K ₂ HPO ₄ / | | | | | | | | | | |
| KH ₂ PO ₄ | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1 |
| MgSO ₄ | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Oligo- elementos | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 |
| Água | 68,18 | 65,18 | 65,18 | 60,31 | 55,18 | 55,38 | 50,18 | 44,98 | 47,18 | 45,98 |
| Gluconato de Cálcio | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar | q.s.p. até precipitar |

Tabela 4.5 – Correspondência entre o nome químico e o nome da vitamina.

| Componente | Vitamina relacionada |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Palmitato de Retinol | Vitamina A (retinol) |
| Colecalciferol | Vitamina D/D3 |
| Ergocalciferol | Vitamina D2 |
| DL-alfatocoferol | Vitamina E (alfatocoferol) |
| Ácido Ascórbico | Vitamina C |
| Cocarboxilase | Vitamina B1 (tiamina) |
| Fosfato Sódico de Riboflavina | Vitamina B2 (riboflavina) |
| Cloridrato de Piridoxina | Vitamina B6 (piridoxina) |
| Cianocobalamina | Vitamina B12 |
| Ácido Fólico | Vitamina B9 (ácido fólico) |
| Dexpantenol | Ácido Pantotênico ou Vitamina B5 |
| Biotina | Vitamina H ou Vitamina B7 |
| Nicotinamida ou Niacinamida | Vitamina PP ou Vitamina B3 |
| Fitomenadiona | Vitamina K |

Após obtenção de todos os polivitamínicos injetáveis disponíveis no *site* da ANVISA, pesquisou-se na internet as bulas dos mesmos e também foram feitos contatos telefônicos para os laboratórios solicitando as bulas que não estavam disponíveis na internet.

Resultados e Discussão

5. Resultados e Discussão

5.1 Resultados da Pesquisa sobre a ordem de adição utilizada pelos centros Manipulantes

Foram encontrados 08 centros de manipulação no município do Recife, PE. Quatro estão em hospitais públicos, um está num hospital privado e três são centros manipulantes comerciais. Estes centros serão a partir de agora denominados CM1 a CM8.

A Tabela 5.1 mostra as ordens de adição e as principais características das formulações adotadas para cada um dos centros manipulantes entrevistados no Recife.

Observa-se que de fato cada centro utiliza uma ordem de adição independente. Com exceção do CM8, todos os outros iniciam a formulação com a solução de aminoácidos, seguida da solução de glicose. Observa-se também que a Emulsão Lipídica é sempre deixada como último componente, obedecendo à recomendação da ANVISA. Após sua adição o sistema fica inicialmente translúcido e após alguns minutos completamente opaco impossibilitando a observação de precipitados no meio. Sete dos centros apresentam a formulação em fase única, enquanto que dois deles apresentam formas alternativas com duas fases. Uma das fases contém o fosfato de potássio e a outra a solução de gluconato de cálcio. Estas são administradas em intervalos de tempo distintos.

Tabela 5.1 – Ordem de adição de cada centro manipulante (CM) consultado no Recife (2011-2012), bem como algumas condições de manipulação.

| Centro manipulante | Ordem de Adição |
|--------------------|--|
| CM1 | <p>Adulto = Pediátrica = fase única:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, água para injeção, K₂PO₄, KCl, NaCl, MgSO₄, oligoelementos, gluconato de cálcio, vitaminas e EL.</p> |
| CM2 | <p>Só Pediátrica = fase única:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, glicose 5% ou a 10% (se prescrito), água para injeção, K₂PO₄, KCl, NaCl, MgSO₄, gluconato de cálcio, oligoelementos, vitaminas e EL.</p> |
| CM3 | <p>Adulto = Pediátrica = fase única:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, água para injeção, oligoelementos, K₂PO₄ / Glycophos, NaCl, MgSO₄, KCl, gluconato de cálcio, glutamina (Dipeptiven), vitaminas e EL.</p> |
| CM4 | <p>Adulto = Pediátrica = fase única:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, eletrólitos (K₂PO₄, KCl, NaCl, MgSO₄, gluconato de cálcio, oligoelementos), vitaminas, água para injeção e EL.</p> |
| CM5 | <p>Adulto = Pediátrica = fase única:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, K₂PO₄, KCl, NaCl, gluconato de cálcio, MgSO₄, oligoelementos, vitaminas, água pra injeção e EL.</p> |
| CM6 | <p>Adulto = Pediátrica = fase única:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, água para injeção, K₂PO₄, NaCl, MgSO₄, KCl, gluconato de cálcio, oligoelementos (ou vitaminas) e EL.</p> |
| CM7 | <p>Adulto = Pediátrico = 2 fases:</p> <p>solução de aa, glicose 50%, água para injeção, oligoelementos, NaCl (1/4), K₂PO₄, NaCl (2/4), KCl, MgSO₄, NaCl (3/4), gluconato de cálcio, NaCl (4/4), EL e vitaminas .</p> |
| CM8 | <p>1. Adulto =Pediátrica = fase única:</p> <p>oligoelementos – glicose – solução de aa – NaCl, KCl, AcNa, AcK, glicerofosfato de sódio ou fosfato de potássio – água (1/3) – vitaminas – água (2/3) – sulfato de magnésio – gluconato de cálcio – EL – água (3/3).</p> <p>2. Pediátrica = 2 fases:</p> <p>- 1ª fase: bolsa – glicose – solução de aa – NaCl, KCl, OAcNa, OAcK – água – vitaminas – água – gluconato de cálcio – água (reservar 5 mL para rinsar conexões) – EL – água.</p> <p>- 2ª fase: bolsa – oligoelementos – glicose – solução de aa – NaCl – água – glicerofosfato de sódio – água – MgSO₄ – água (reservar 5 mL para rinsar conexões) – EL – água.</p> |

aa = aminoácidos; OAc = acetato; EL = emulsão Lipídica

O resultado acima também pode ser mostrado, conforme Figura 5.2, para melhor análise das diferenças da ordem de adição:

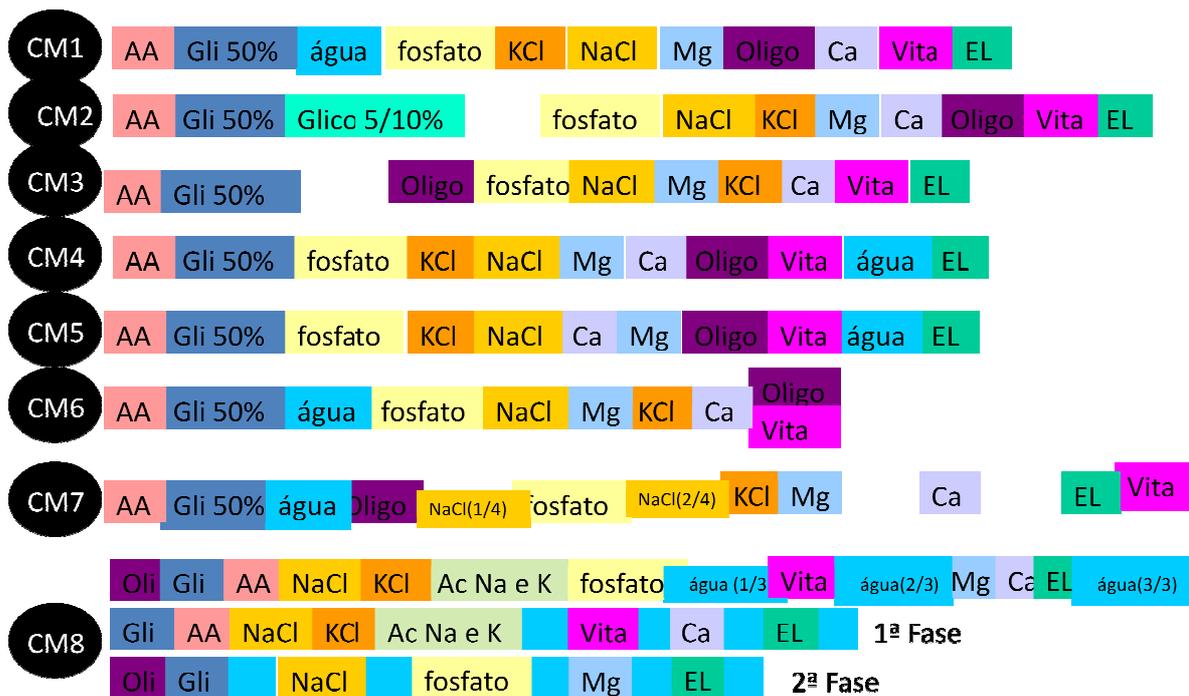


Figura 5.1 – Esquema da ordem de adição dos constituintes das formulações parenterais nos centros de manipulação (dados da Tabela 5.1).

5.2 Análise do perfil de turvação das formulações padronizadas

O conjunto de gráficos (Figuras 5.3 a 5.10) mostra o início do processo de turvação das formulações P1, P2 e P3 para todos os centros manipulantes ao longo da adição de gluconato de cálcio, bem como a variação do pH durante a adição.

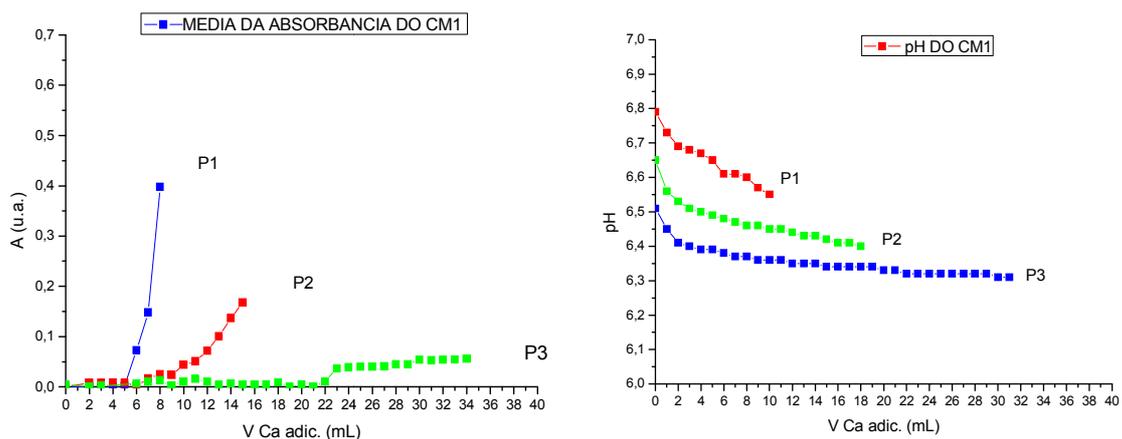


Figura 5.2 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão P1, P2 e P3 para o centro manipulante CM1.

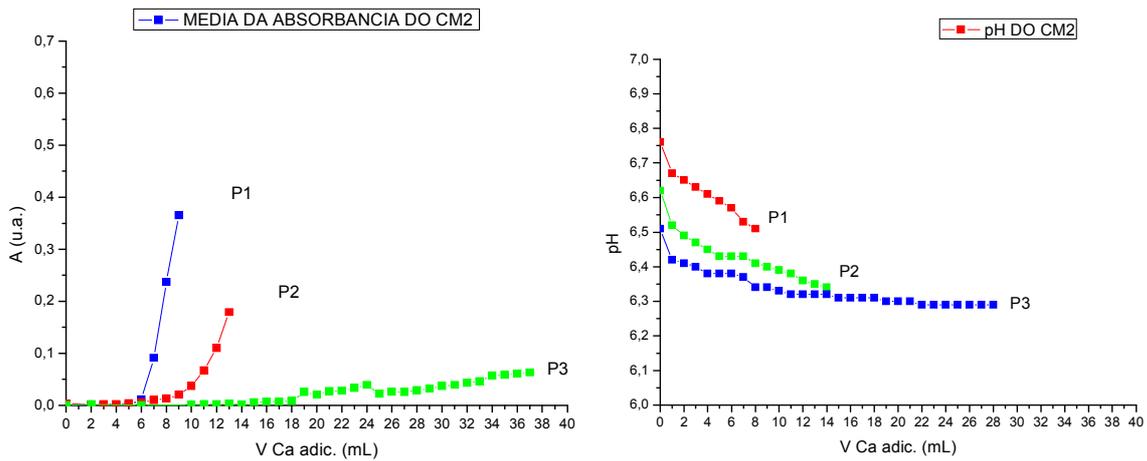


Figura 5.3 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM2.

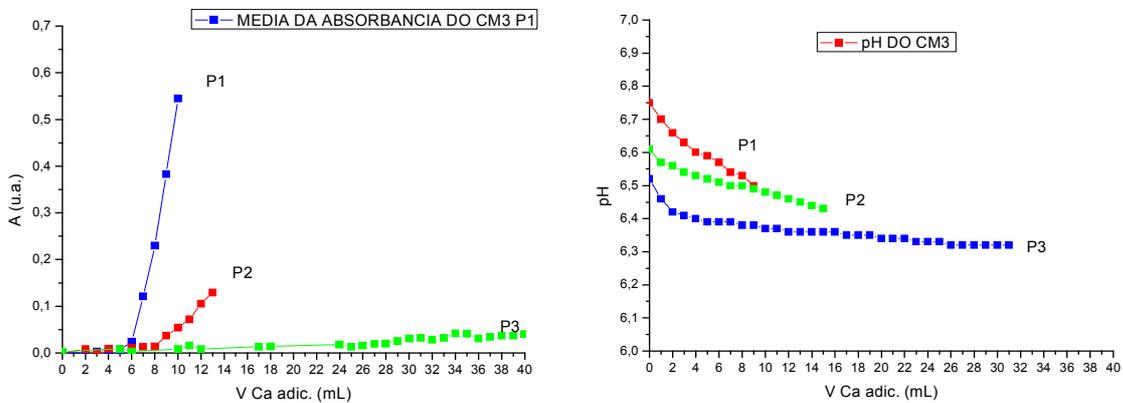


Figura 5.4 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM3.

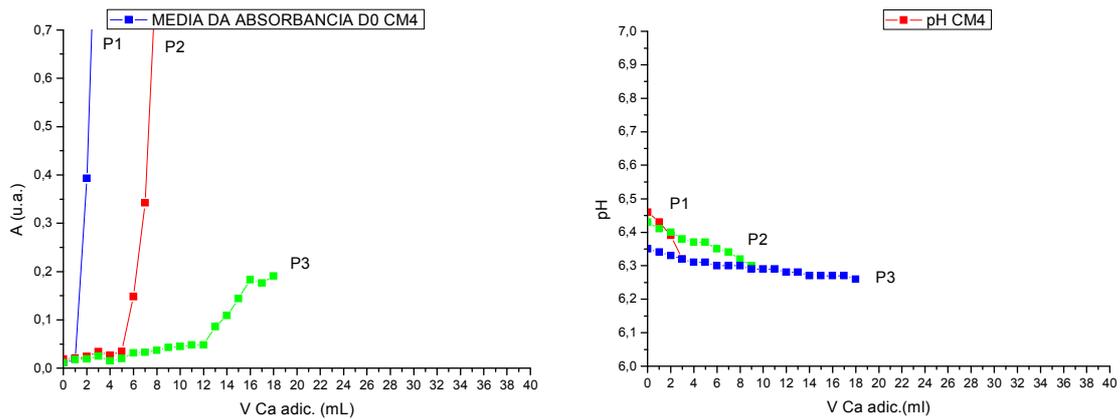


Figura 5.5 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM4.

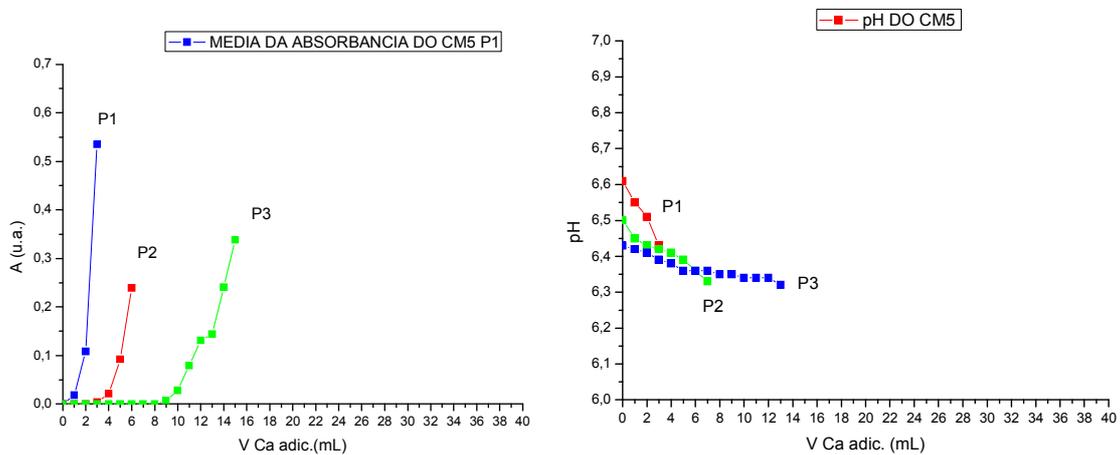


Figura 5.6 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM5.

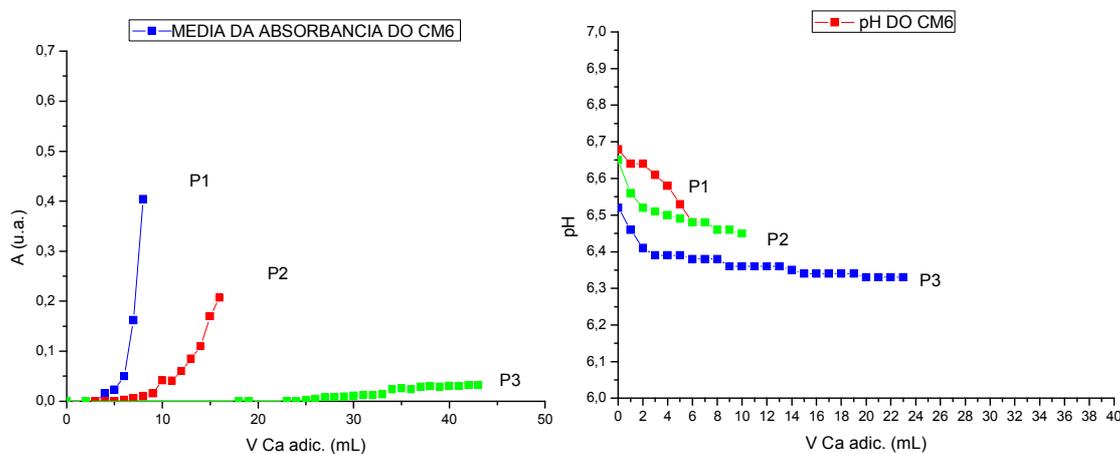


Figura 5.7 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM6.

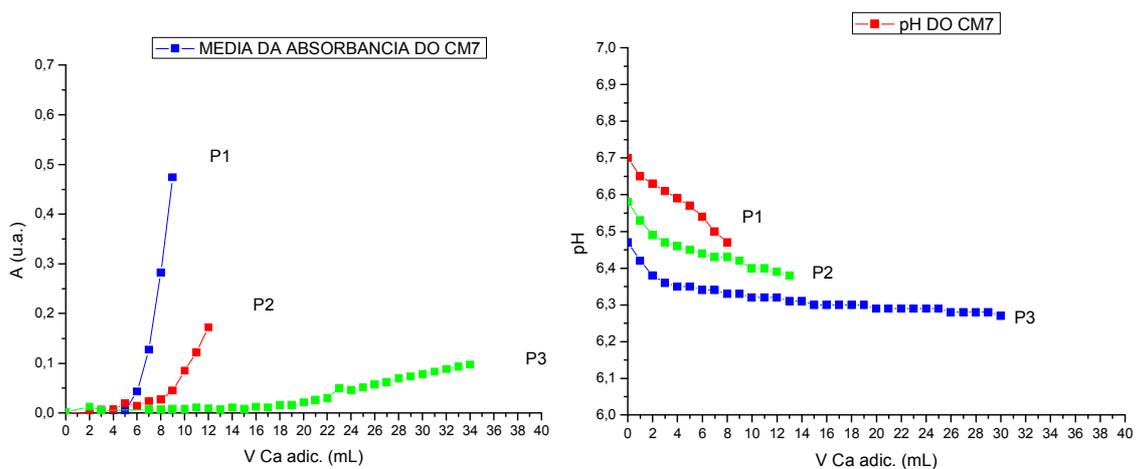


Figura 5.8 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM7.

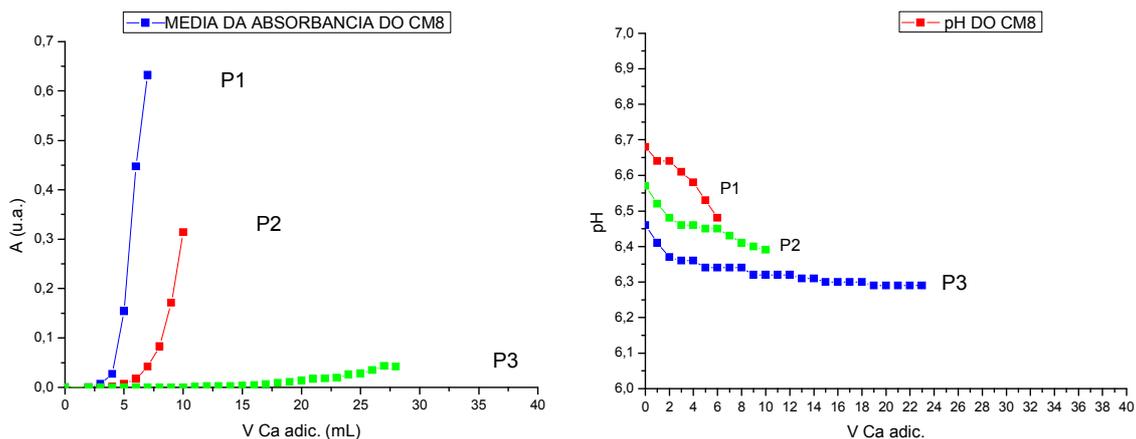


Figura 5.9 – Avaliação do ponto de turvação e de alteração do pH das formulações durante a adição de gluconato de cálcio nas formulações padrão, P1, P2 e P3 para o centro CM8.

Duas observações gerais podem ser feitas com relação a todos os sistemas:

- (1) a medida que a quantidade de solução de aminoácido aumenta na formulação, uma maior quantidade de gluconato de cálcio é necessário para turvar o meio, e
- (2) quanto menor o pH da formulação, maior é sua estabilidade frente à precipitação.

De acordo com os gráficos dos resultados mostrados nas Figuras 5.3-5.10 as ordens de adição mais estáveis, com relação à precipitação de fosfato de cálcio, são os dos centros manipulantes CM3, CM2, CM1, CM6, CM7, enquanto que as ordens de adição menos estáveis são os do CM8, CM4 e do CM5. A “estabilidade” é definida pelo volume gluconato de cálcio necessário para iniciar o processo de precipitação observável pelo espectrofotômetro. Quanto maior o volume, mais estável o sistema se apresenta. Os valores obtidos para estes volumes encontram-se na Tabela 5.1 para todas as formulações. Estes valores foram obtidos assumindo-se o valor da primeira alíquota que alterou a linha de base do espectro de absorção.

Algumas considerações são sugeridas para justificar as observações:

- as formulações com ordens CM4 e CM5 precipitam rapidamente em relação às demais, porque nelas a adição de fosfato de potássio e de gluconato de cálcio ocorrem antes da adição dos macrovolumes (aminoácidos, glicose e água), mais especificamente antes da adição da água. Sendo assim, o volume final da NP é bem menor e isto

favorece o encontro dos íons e a formação de precipitados; estas soluções suportam menos cálcio e fosfato;

Tabela 5.2 – Resultados da determinação do ponto inicial de turvação das formulações quando da adição de gluconato de Ca^{2+} (mL), no estudo da ordem de adição.

| Centro Manipulante | Volume de gluconato de Ca^{2+} adicionado para início da turvação (mL) | | |
|--------------------|---|-----|-----|
| | P1 | P2 | P3 |
| CM1 | 5 | 8 | 25 |
| CM2 | 6 | 8 | 17 |
| CM3 | 6 | 8 | >25 |
| CM4 | 1 | 5 | 10 |
| CM5 | 1 | 3 | 8 |
| CM6 | 6 | 8 | 25 |
| CM7 | 5 | 6 | 15 |
| CM8 | 3,5 | 4,5 | 17 |

Algumas considerações são sugeridas para justificar as observações:

- a ordem apresentada pelo CM8 forma precipitados com uma menor concentração de gluconato de cálcio, em relação às demais soluções, exceto em relação a CM4 e CM5, pois na solução foi apenas uma parte do volume da água previsto, sendo o restante (ca. 1/3 do volume) adicionado após as fontes de cálcio e de fosfato.
- o pH inicial das formulações é muito próximo entre si e que a medida que aumenta a concentração de gluconato de cálcio, o pH diminui discretamente, mas gradualmente. A faixa de pH é considerada boa para uso intravenoso, pois está compatível com os valores do pH sanguíneo e estão na faixa de pH ácido. Este valor de pH também é interessante porque a solubilidade do fosfato de cálcio é dependente do pH. O fosfato de cálcio dibásico é bem menos solúvel que o fosfato de cálcio monobásico.
- Em pH baixo predomina a forma monobásica solúvel; mas a medida em que aumenta o pH, aumenta a disponibilidade de fosfato dibásico para se ligar ao cálcio e precipitar. Portanto quanto menor o pH da nutrição parenteral, mais cálcio e fosfato podem ser solubilizados;
- O aumento da solubilidade ao adicionar-se gluconato de cálcio ao padrão da nutrição parenteral pode ser explicado pela ligação do cálcio a molécula de aminoácido, liberando íons H^+ na solução, que antes estavam ligados ao aminoácido;

- analisando-se o porque do padrão 1 (P1) turvar antes do padrão 2 (P2) e este antes do padrão 3 (P3), observa-se que dois efeitos devem ser fortemente considerados: o volume total de água na formulação e a quantidade de aminoácidos presentes. Isto se deve ao fato da quantidade dos macrovolumes (água, aminoácido e glicose) variar entre os padrões. E, podemos perceber que provavelmente a quantidade de aminoácido é o que mais influencia na estabilidade da solução. Pois os resultados mostraram que quanto maior for a quantidade de aminoácido maior é a quantidade de cálcio e fosfato que a solução comporta. Isto se deve ao fato os aminoácidos favorecem a estabilidade por possuir efeito tampão e por formar complexos solúveis tanto com o cálcio como com o fosfato, diminuindo assim a concentração livre destes íons.

- outro motivo que faz com que o padrão 3 comporte mais cálcio e fosfato é o fato da mesma possuir pH menor em relação aos padrões 1 e 2, com isto tem-se mais fosfato na forma monobásica, que é a mais solúvel.

Outra observação importante é a seguinte: durante a análise do experimento, marcou-se o ponto que a nível visual observou-se a turvação e comparou-se com o valor em que o espectrofotômetro detectou a turvação. Chegou-se ao resultado de que os níveis ao qual detectam-se a turvação são os mesmos ou muito próximo dos mesmos. Sendo assim, este método comprova que o controle de qualidade utilizado para analisar a solução de NP após manipulação é útil e confiável.

5.3 Resultados da média da absorbância dos 10 padrões do CM8 ao usar-se a ordem de adição do CM3

Utilizou-se a ordem de adição considerada mais estável, que foi a do centro manipulante CM3, e fez-se a simulação da ordem de adição do referido centro usando-se os 10 padrões do centro manipulante CM8 (Tabela 4.4). Este estudo teve o objetivo de confirmar se realmente o aminoácido influenciava mais que a glicose na estabilidade da formulação final de NP. Apesar dos resultados obtidos acima já sugeriram esta conclusão, foi necessário aplicar-se o mesmo estudo para uma maior amostragem.

O monitoramento espectral da adição de gluconato de cálcio nas formulações encontra-se na Figura 5.11.

Espectro de absorção em 500 nm (valores médios)

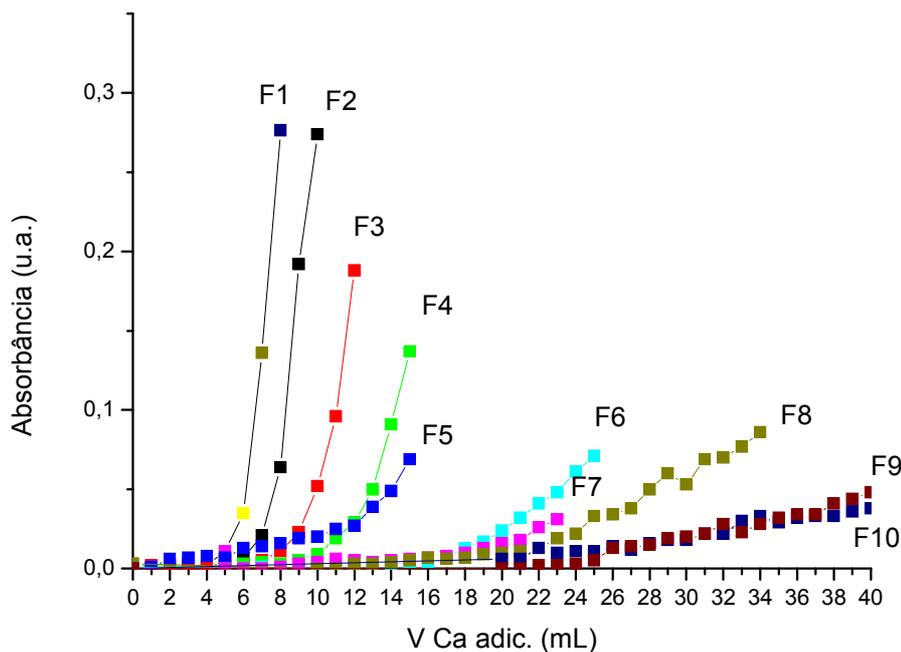


Figura 5.10 – Avaliação do ponto de turvação das formulações durante a adição de gluconato de cálcio em 10 formulações padrão utilizando a ordem de manipulação do CM3.

A Tabela 5.3 apresenta os valores de volume de gluconato de cálcio detectado no início da turvação das formulações. Observa-se que de forma geral, ocorreu aumento da estabilidade, com relação à precipitação de fosfato de cálcio, no sentido do padrão F1 até o F10. Pois, a solução F1 turvou mais rapidamente que a F2, esta mais rapidamente que a F3 e, assim, sucessivamente até o padrão F10. Isto pode ser explicado pelo aumento da quantidade de aminoácido e de glicose presente no meio.

Tabela 5.3 - Resultado da determinação do ponto inicial de turvação das formulações quando da adição de gluconato de Ca^{2+} , no estudo da influência da glicose e do aminoácido.

| Formulação | Volume de gluconato de cálcio (mL) | Formulação | Volume de gluconato de cálcio (mL) |
|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|
| F1 | 5 | F6 | 17 |
| F2 | 7 | F7 | 18 |
| F3 | 8 | F8 | 23 |
| F4 | 10 | F9 | 27 |
| F5 | 11 | F10 | 28 |

A Figura 5.11 apresenta a variação de pH ocorrida nas formulações F1-F10 durante a adição de gluconato de cálcio até o início da turvação dos sistemas.

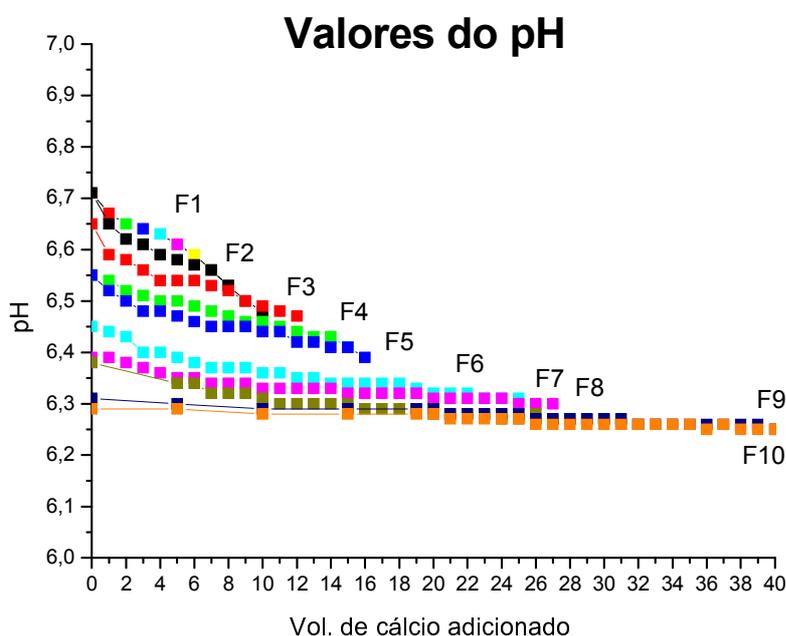


Figura 5.11 – Variação do pH durante a adição de gluconato de cálcio (mL) até início da turvação em 10 padrões neonatais para NP.

Como já demonstrado na Seção 5.2 as soluções que possuem uma maior quantidade de aminoácido e glicose demoram mais a turvar. Porém, sugere-se que o aminoácido contribui mais para a estabilidade da solução do que a glicose. Isto pode ser comprovado percebendo-se que as soluções que possuem mais aminoácido e menos glicose precipitam mais lentamente do que as soluções que possuem mais glicose e menos aminoácido. Os exemplos abaixo reforçam a hipótese:

- Ex.1: o padrão F5 possui 20 mL de solução de AA e 21 mL de glicose, enquanto o padrão F6 possui 25 mL de AA e 15,8 mL de glicose, sendo assim, o padrão F5 começa a turvar a partir de aproximadamente 11 mL, enquanto o padrão F6 começa a turvar a partir de aproximadamente 17 mL de cálcio adicionado;
- Ex.2: o padrão F8 possui 25 mL de solução de AA e 26,2 mL de glicose, enquanto o padrão F9 possui 30 mL de AA e 19 mL de glicose, sendo assim, o padrão F8 começa a turvar a partir de aproximadamente 23 mL, enquanto o padrão F9 começa a turvar a partir de aproximadamente 28 mL de cálcio adicionado.

Outro ponto observado foi com relação aos valores de absorvância. Do padrão F1 até o F4, ocorre uma diferença relativamente grande de absorvância a cada adição de cálcio, após turvação do sistema. Porém, do F5 até o F10, esta diferença já não é tão grande e ocorre pouco aumento da absorvância na turvação do sistema a medida que se adiciona o gluconato de cálcio. Nos padrões F8, F9 e F10, onde a variação da absorvância é muito baixa, observa-se certa dificuldade para a determinação do ponto exato da turvação. Esta dificuldade existe inclusive no exame das formulações a olho nu. A glicose, estando em maior quantidade nas últimas soluções pode contribuir para o aumento da estabilidade com relação à formação de precipitados, devido à diminuição do pH e devido ao aumento da viscosidade da solução reduzindo um pouco a velocidade de movimentação browniana associada aos íons em solução, dificultando a de formação do precipitado. Mas sugere-se que a mais provável explicação para a estabilidade pode estar relacionada à presença dos aminoácidos, os quais poderiam estar formando complexos tanto com os íons cálcio quanto com íons fosfato, disponibilizando-os aos poucos na solução e, conseqüentemente, menos íons cálcio e fósforo estariam disponíveis para reagirem entre si para formar associações entre o cálcio e o fósforo. Esta hipótese é corroborada pela análise da variação de pH das formulações mostrada na Figura 5.11. A partir dos gráficos foi observado que de forma geral, ao adicionar-se gluconato de cálcio na solução, o pH do meio diminui. Sugere-se que isto ocorre por dois motivos: o primeiro relaciona-se com o fato do pH do gluconato de cálcio (pH = 6,23) ser menor que o do meio e isto pode resultar na diminuição do pH do meio; o outro motivo deve-se à complexação de íons cálcio às moléculas de aminoácidos, liberando íons H^+ na solução.

Analisando-se as formulações de F1 a F5, observa-se um declive de pH maior do que a partir da F6 até a F10. Isto pode ser explicado pelo aumento gradativo da quantidade de aminoácido nestas últimas; a solução de aminoácidos passa a tamponar de forma mais eficaz o sistema, já que apresenta efeito tampão. Além do declive menor, começa-se a perceber que o pH tende a ficar mais constante a partir da formulação F6, chegando-se a ficar quase constante, durante algumas medições, característico do efeito tampão do aminoácido.

Com a diminuição do pH do padrão F1 até o padrão F10, ocorre um aumento de estabilidade quanto a precipitação de cálcio-fosfato, pois o padrão F1 turvou mais

rapidamente que o padrão F2, este mais rapidamente que o padrão F3 e assim sucessivamente até o padrão F10. Isto pode ser explicado, conforme já descrito anteriormente, pelo fato da solubilidade do fosfato de cálcio ser dependente do pH. O fosfato de cálcio dibásico é muito pouco solúvel, enquanto o fosfato de cálcio monobásico é relativamente solúvel (Seção 3.8.3). Em pH baixo predomina a forma monobásica solúvel; mas a medida em que aumenta o pH, aumenta a disponibilidade de fosfato dibásico para se ligar ao cálcio e precipitar. Portanto quanto menor o pH da nutrição parenteral, mais cálcio e fosfato podem ser solubilizados.

Os valores de pH dos componentes individuais das formulações encontra-se na Tabela 5.4 e mostram que com exceção da solução de fosfato de potássio, todos os outros componentes apresentam $\text{pH} < 7$.

Tabela 5.4 – Valor do pH dos componentes individuais usados na formulação NP.

| Componente | pH observado |
|-----------------------------|---------------------|
| Solução de aminoácidos | 5,97 |
| Solução de NaCl | 6,58 |
| Solução fosfato de potássio | 7,50 |
| Solução de KCl | 6,50 |
| Oligoelementos | 2,99 |
| Solução MgSO ₄ | 5,83 |
| Solução gluconato de cálcio | 6,23 |
| Solução glicose 50% | 3,62 |
| Água milli-Q | 7,00 |

5.4 Polivitamínicos injetáveis comercializados no Brasil

Após uma aprofundada busca pelo *site* da ANVISA, chegou-se ao resultado dos seguintes polivitamínicos injetáveis presentes no mercado. Em seguida, tentou-se conseguir a bula dos medicamentos encontrados na internet, porém a maioria não estava disponível, então a saída encontrada foi entrar em contato telefônico com os respectivos laboratórios solicitando as bulas dos polivitamínicos. O resultado observado encontra-se descrito na Tabela 5.5, que lista os polivitamínicos e sua situação atual.

Tabela 5.5 – Lista de polivitamínicos existentes no mercado nacional em 2012.

| Nome do Produto | Fabricante | Situação junto a ANVISA | Usado nos CMs de Recife? |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Aceína | Hipolabor | produto descontinuado | Não |
| Belup | Luper | perdeu a comercialização | Não |
| Benutrex | Schering | não comercializa mais | Não |
| Beplex | Cristália | perdeu a comercialização | Não |
| Beplexaron | Ariston | perdeu a comercialização | Não |
| Biofructose | Bunker | perdeu a comercialização | Não |
| Biofrut | Neckermann | contatos não estão atualizados | Não |
| Frutovitam | Cristália | bula disponibilizada | Sim |
| Hyplex B | Hypofarma | bula disponibilizada | Não |
| Neo Cebetil Complexo | União Química | bula solicitada | Não |
| Opoplex líquido | ICN | produto está descontinuado | Não |
| Opoplex Liofilizado | ICN | produto está descontinuado | Não |
| Tiamin | hypermarcas/neolatina/ brainfarma | produto está descontinuado | Não |
| Trezevit Adulto | Inpharma | bula disponibilizada | Não |
| Trezevit Pediátrico | Inpharma | bula disponibilizada | Não |
| Cerne-12 | Baxter | bula disponibilizada | Não |

Observa-se que a maioria dos polivitamínicos que já foram registrados na ANVISA nos últimos anos encontra-se descontinuado em 2012. Dos que se comercializam no Brasil, somente o polivitamínico FRUTOVITAM está sendo utilizado nos Centros de manipulação de NP em Recife no ano de 2012. Embora este questionamento não fez parte do questionário realizado nos CMs observou-se que o fator que predispõe esta preferência é o menor custo envolvido para a aquisição deste polivitamínico. Ao fazer-se uma comparação da diversidade e o valor quantitativo das vitaminas em cada polivitamínico observa-se que o FRUTOVITAM é o que apresenta uma menor oferta de vitaminas. Não contemplando, por exemplo, vitaminas B1, B12,

B9, B7, K e B5. Este fator que leva ao menor custo, também diminui a qualidade do polivitamínico utilizado na formulações parenterais.

Tabela 5.6 – Componentes e quantidades individuais das vitaminas presentes nos polivitamínicos nacionais cuja bula encontra-se disponível para verificação. Hachurado em verde encontram-se os itens com registro para comercialização.

| Componente | Quantidade | | | | | | |
|--------------------------------|------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Poli1 | Poli2 | Poli3 | Poli4 | Poli5 | Poli6 | Poli7 |
| Vitamina A (retinol) | 10.000 UI | 3500 UI | 2327,27 UI (amp. A) | 3327,27 UI (amp. A) | 3.300 UI (amp. A) | 2.000 UI | 3.300 UI |
| Vitamina D/D3 | 800 UI | 220 UI | 400 UI (amp. A) | 200 UI (amp. A) | | 5,0 µg | 200 UI |
| Vitamina D2 | - | - | - | - | 200 UI (amp. A) | | |
| Vitamina E | 50 mg | 10,20 mg | 7,7 UI (amp. A) | 11 UI (amp. A) | 10 UI (amp. A) | 7,0 mg | 10 UI |
| Vitamina C | 500 mg | 125 mg | 80 mg (amp. A) | 200,0 mg (amp. A) | 100 mg (amp. A) | 80,00 mg | 100 mg |
| Vitamina B1 | | 5,80 mg | 1,2 mg (amp. A) | 6,0 mg (amp. A) | 3,0 mg (amp. A) | 1,20 mg | 3,0 mg |
| Vitamina B2 | 5 mg | 5,67 mg | 1,4 mg (amp. A) | 3,6 mg (amp. A) | 3,6 mg (amp. A) | 1,40 mg | 3,60 mg |
| Vitamina B6 | 15 mg | 5,50 mg | 1,0 mg (amp. A) | 6,0 mg (amp. A) | 4,0 mg (amp. A) | 1,0 mg | 4,0 mg |
| Vitamina B12 | | 6,00 µg | 1,0 µg (amp. B) | 5,0 mcg (amp. B) | 0,005 mg (amp. B) | 1,0 µg | 5,0 µg |
| Vitamina B9 | | 414 µg | 140 mcg (amp. B) | 600,0 mcg (amp. B) | 0,400 mg (amp. B) | 140 µg | 400 µg |
| Ácido Pantotênico ou B5 | 25 mg | 16,15 mg | 5 mg (amp. A) | 15,0 mg (amp. A) | 15 mg (amp. A) | 5,0 mg | 15 mg |
| Vitamina H ou B7 | | 69 µg | 20 µg (amp. B) | 60,0 mcg (amp. B) | 0,060 mg (amp. B) | 20 µg | 60 µg |
| Vitamina PP ou B3 | 100 mg | 46 mg | 17 mg (amp. A) | 40 mg (amp. A) | 40 mg (amp. A) | 17 mg | 40 mg |
| Vitamina K | | | 200 µg (amp. A) | 150 mcg (amp. A) | | 200 µg | |
| Pro-vitamina B-5 | | | | | | 2.000 UI | |
| Veículo estéril qsp | 10 mL | | 5 (amp. A) + 5 (amp. B)= 10mL | 5 (amp. A) + 5 (amp. B)= 10mL | 10 (amp. A) + 10 (amp. B)= 20mL | Dilui-se em 5mL do diluente | Dilui-se em 5mL do diluente |

Amp. = ampola; Poli1 = FRUTOVITAM; Poli 2 = CERNE-12; Poli 3 = TREZEVIT Ped.; Poli 4 = TREZEVIT Adulto; Poli5 = OPOPLEX Liq.; Poli6 = OPOPLEX Liofil. Ped.; Poli7 = OPOPLEX Liofil. Adulto.

Perspectivas e Conclusões

6.1 Perspectivas

- Estudo da osmolaridade das formulações sem Ca^{2+} e durante sua adição aos sistemas.
- Estudo da estabilidade da interação cálcio-fosfato de formulações em regime de concentração pré-turvação, através de estudo temporal entre 24 e 48 h.
- Estudo mais aprofundado das bulas dos polivitamínicos, focando a parte quantitativa dos componentes dos polivitamínicos existentes no mercado. Com o objetivo de sugerir quantidades, para formulações pediátricas, dos diferentes polivitamínicos, já que composição dos mesmos diferem tanto uns dos outros.
- Fazer uma análise, utilizando-se a técnica do HPLC, dos diversos polivitamínicos injetáveis frente às fontes de fósforo, fosfato e o glicerofosfato. Para saber qual destas fontes de fósforo consegue preservar mais quantidades de vitaminas na solução, considerando a oxidação que as vitaminas sofrem quando presentes nas formulações de NP.
- Estudo da análise do tamanho de partícula, para tentar obter mais resultados com o objetivo de entender o que ocorre com o padrão 3, que demora a precipitar e possui absorvância baixa.

6.2 Conclusões

Através das análises efetuadas neste trabalho observa-se que a espectroscopia de absorção eletrônica é uma ferramenta simples e reprodutível para averiguar a densidade óptica das formulações e conseqüentemente detectar o início da turvação de formulações parenterais. Além disso, a espectrofotometria forneceu resultados que se aproximaram aos percebidos a olho nu, que reflete o controle de qualidade efetuado na prática.

Observou-se que apesar de existirem recomendações de boas práticas de manipulação de NP no município do Recife, alguns centros de manipulação ainda trabalham com condições que podem levar a manipulação de formulações pouco estáveis físico-quimicamente. Dos 08 centros manipulantes, 03 deles apresentaram ordens de adição dos constituintes que podem levar a uma maior instabilidade com relação à precipitação de compostos contendo fosfato e Ca^{2+} .

Os resultados das formulações neonatais mostraram que uma maior capacidade de tolerância com relação a maiores concentrações relativas de Ca^{2+} e fosfato ocorreram para formulações com maior quantidade de solução de aminoácidos, glicose e maior volume.

Também, percebeu-se que existem poucos polivitamínicos disponíveis no mercado brasileiro e, portanto, poucas opções de compra. No Recife todos os centros manipulantes fazem uso de uma única marca de polivitamínico, mesmo observando que este não atende a demanda de todas as vitaminas. O motivo do uso deste polivitamínico é justificado pelo baixo custo comparativo.

Referências

- ALLWOOD, M. C.; KEARNEY, M. C. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition*, v. 14, n. 9, p. 697 - 706, set. 1998.
- ARIZMENDI, A.M.; MONLEÓN, C.; GALLEGO, C. Conceptos básicos de la nutrición enteral y parenteral. Otros abordajes terapéuticos de la malnutrición. *Medicine*. v. 87, n. 8, p. 4700 – 4708, 2002.
- AMERICAN SOCIETY OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION (ASPEN). Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 26, n. 1 (supl.), jan./fev. 2002.
- AMERICAN SOCIETY OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION (ASPEN). Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 22, n. 2, p. 49 – 66, mar. - abr. 1998.
- ANTUNES, M. S. Estudo à microscopia eletrônica da estabilidade física de emulsões lipídicas em soluções nutritivas parenterais. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 85, n. 3, p. 121-127, 2004.
- AULTON, M. E. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda., 2005. 677p.
- BALET, A. *et al.* Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 28, n. 2, p. 85 - 91, mar./abr. 2004.
- BHATIA J., Brawley V., Karp W.B.; Hydrogen peroxide generation in a model paediatric parenteral amino acid solution; *Clinical Science*, Vol. 85, 1993. p. 709–712.
- BRASIL. Leis, decretos. Portaria 272 de 08/04/1998. Dispõe sobre regulamento Técnico e os requisitos mínimos exigidos para terapia de nutrição parenteral. *Diário Oficial da União*, Brasília, 23 Abr. 1998. Seção I, p. 1-15.
- BRINE, E.; ERNST, J. A. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, v. 4, n. 3, p. 133-155, 2004.
- CENEP. Manual de Rotinas Práticas do CENEP. Editora CENEP, Pernambuco Recife, 1998. Páginas: 02-104.
- DEAN, J. A. *Lange's Handbook of Chemistry*. 11ed. New York: McGraw-Hill, 1973.
- DRISCOLL, D.F. Compounding TPN admixtures: Then and now. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 27, n. 6, p. 433 – 438, 2003.
- DRISCOLL DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Clinical Nutrition & Metabolic care* 8(3): 297-303, 2005.

DRISCOLL DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharmaceutical Research*. 23(9):1959-1969, 2006.

DRISCOLL DF, HRIDAYA N, BHARGAVA HN, LUKI LI, ROBERT HZ, VIGEN KB, BRUCE RB. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health Syst Pharm.*; 52:623-634, 1995.

EGGERT LD, RUSHO WJ, MACKAY WM. Calcium and phosphorus compatibility in parenteral nutrition solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm*. 39: 49-53, 1982.

FAINTUCH J. Alimentação Parenteral prolongada. São Paulo, Editora Monole, 1976.

FALGAS, J. B. *et al.* Planificación, organización, gestión y funciones. *Farmacia Hospitalaria. Tomo 1*. 3 ed., Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2002. In: INARAJA, M. T. *et al.* Sección 2.7.2. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral. p. 487–506. Disponível em: www.sefh.interguías.com, acesso em: 03, out./2006.

FDA (Food and Drug Administration) Safety Alert: Hazards of precipitation Association with parenteral nutrition. Department of Health and Human Services. *Am J Hosp Pharm*. 51: 427-7, 1994

GREENE, H. L. *et al.* Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: Report of the subcommittee on pediatric parenteral nutrient requirements from the committee on clinical practice issues of the American Society for Clinical Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 48, n. 5, p. 1324-1342, 1988.

HERNANDO, V. *et al.* Evidence for lipids - calcium ions interactions using fluorescent probing in paediatric nutrition admixtures. *Talanta*, v. 60, n. 2, p. 543 – 554, 2003.

IMEN (Instituto de Metabolismo e Nutrição). Preparo, Compatibilidades e Contaminantes das Soluções Parenterais de Uso Pediátrico, 2009. Disponível em: : WWW.nutricaoclinica.com.br. Acesso em 13/01/2013.

KAMINSKI MV, HARRIS DF, COLLINS CF, SOMMERS GA. Electrolyte compatibility in a synthetic aminoacid hyperalimentation solution. *Am J Hosp Pharm*. 1: 244, 1974

KNIGHT PJ, BUCHANAN S, CLATWORTHY WJ. Calcium and Phosphate requirements of preterm infants Who require Prolonged Hyperalimentation. *JAMA*; 243: 1244-1246, 1980.

KOLETZKO, B. *et al.* Report on the guidelines on parenteral nutrition in infants, children and adolescents. *Clinical Nutrition*, v. 24, n. 6, p. 1105 – 1109, set. 2005a.

KOLETZKO, B. *et al.* Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, n. 41, supl. 2. p. S1 – S84, nov. 2005b.

KORETZ, R. L. Do data support nutrition support? Part I: Intravenous nutrition. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 107, n. 6, p. 988 – 996, 2007.

KROHN, K. *et al.* Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clinical Nutrition*, v. 24, n. 2, p. 274 – 280, 2005.

LATTA T. Affording a view of rationale end results of his practice in the treatment of cholera by aqueous and saline injection. (Letter to the Secretary of the Central Board of Health, London). *Lancet*; 2: 274-277, 1931.

LEHNINGER, A. L.; COX, M. M.; NELSON, D.L. *Principles of Biochemistry*. 4ed. New York: Freeman & Co, 1119p. 2004.

LOURENÇO, R.; CAMILO, M. E. Parenteral Nutrition. *Business Briefing: Long - Term Healthcare*, Advisory Panels, p. 2-5, 2004.

LUMPKIN, M. M. Food and Drug Administration - Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *American Journal of Hospital Pharmacy*, v. 51, n.11, p. 1427-1428, Jun. 1994.

MARCHINI, J. L. *et al.* Nutrição parenteral - Princípios gerais, formulários de prescrição e monitorização. *Medicina*, Ribeirão Preto, n. 31, p. 62-72, jan./mar. 1998.

MARKS, K. E.; CRILL, C. M. Calcium and phosphorous in pediatric parenteral nutrition. *Journal of Pharmacy Practice*, v. 17, n. 6, p. 432 - 446, 2004.

NUTROCLÍNICA. Terapia Nutricional Enteral e Parenteral: Manual de Rotina Prática. Editora Nutroclínica, Curitiba-Paraná, 2000.páginas: 03-204, 223-229.

PASSOS, N. M. R. R. S. Nutrição Parenteral: Aspectos Farmacotécnicos e Exigências da Portaria 272/98 – MS. Disponível em: <http://www.hcrp.fmrp.usp.br>. Acesso em 18 de maio de 2009.

PEREIRA, J.C.B. Estudo Físico-Químico do Polifosfato de Sódio Visando sua Aplicação em Formulações para Nutrição Parenteral. Universidade Federal de Pernambuco, 2007.

QUINTAL, V. S.; LOTUFO, J. P. B.; BETTA, S.L. Importância dos oligoelementos na nutrição perinatal. *Pediatria*, São Paulo, v. 14, n. 3, p.87 – 95, 1992.

RAUPP P, KRIES RV, PFAHL HG, MANS MD. Glycero-vs Glucose-Phosphate in Parenteral Nutrition of Premature Infants: A comparative in vitro Evaluation of Calcium/phosphorus compatibility. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 15:469-73, 1991.

REEDY, J. S.; KUHLMAN, J. E.; VOYTOVICH, M. Microvascular Pulmonary Emboli Secondary to Precipitated Crystals in a Patient Receiving Total Parenteral Nutrition: A Case Report and Description of the High-Resolution CT Findings. *TheCardiopulmonary and Critical Care Journal*, v. 115, p. 886 – 889, out. 2005.

RIBEIRO, D.O. Influência da Relação Cálcio:Fósforo na Estabilidade Físico-Química de Misturas 3 em 1 para Uso Neonatal. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.

RIGO J, SENTERRE J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *The Journal of Pediatrics*; S80-S88, 2006.

RONCHERA-OMS, C.L.; JIMENEZ, N. V.; PEIDRO, J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clinical Nutrition*, v. 14, p. 373-380, 1995.

SHULMAN, R.J. New developments in total parenteral nutrition for children. *Current Gastroenterology Reports*, n. 2, p. 253 - 258, 2000.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL (SENPE). Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. Documento apresentado no XIII Congresso da SENPE. Barcelona, 9-11 de maio de 1996. Disponível em: <http://www.senpe.com>, acesso em: 20, out./2006.

TRINDADE, C. E. P. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro, n. 81, supl. 1, p. S43 - S51, 2005.

VIANA, R.; LAMEU, E.; MAIA, F. Manual de Suporte Nutricional Parenteral e Enteral. 1ª edição. Ed. cultura médica., p.10, 25-27, 1986

WAITZBERG, D. L. *Nutrição oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3 ed. v. 1. São Paulo: Atheneu, 2002. 928p.

Apêndice A

Composição da solução de aminoácidos

Aminoven® 10% INFANT

10% 1000ml - 6 unidades



Características

| | Aminoven® 10% Infant |
|-------------------|--------------------------|
| isoleucina | 8,00g |
| leucina | 13,00g |
| acetado de lisina | 12,00g (=lisina 8,51g) |
| metionina | 3,12g |
| fenilalanina | 3,75g |
| treonina | 4,40g |
| triptofana | 2,01g |
| valina | 9,00g |
| arginina | 7,50g |
| histidina | 4,76g |
| alanina | 9,30g |
| glicina | 4,15g |
| prolina | 9,71g |
| serina | 7,67g |
| tirosina | -- |
| taurina | 0,40g |
| acetiltirosina | 5,176g (=tirosina 4,20g) |
| acetilcisteína | 0,70g (=cisteína 0,52g) |

| | |
|--|-----------|
| ácido málico | 2,62g |
| água para injeção q.s.p | 1000,00mL |
| total de aminoácidos | 100,0g/L |
| total de nitrogênio | 14,9g/L |
| total de energia | 400kcal/L |
| pH | 5,5 - 6,0 |
| Osmolaridade teórica | 885mOsm/L |
| Excipientes: Aminoven : 10% ácido acético, água para injeção. | |

Aminoven 10% é indicado como parte de uma nutrição parenteral para crianças.

Embalagem

- **Aminoven 10% Infant 100ml** – com 10 unidades cód.BRK434031
- **Aminoven 10% – 250ml** caixa com 10 unidades cód.BRK434061
- **Aminoven 10% – 1000ml** caixa com 6 unidades cód.K434141

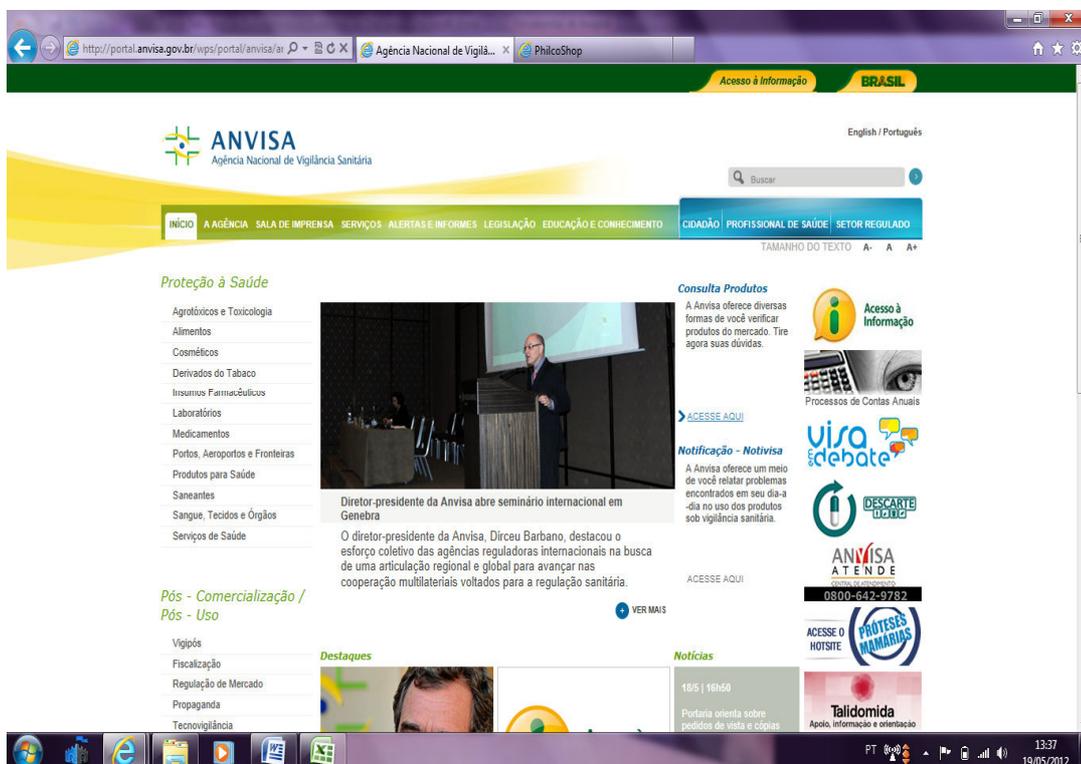
Fonte: site do fabricante (Fresenius-Kabi)

Apêndice B

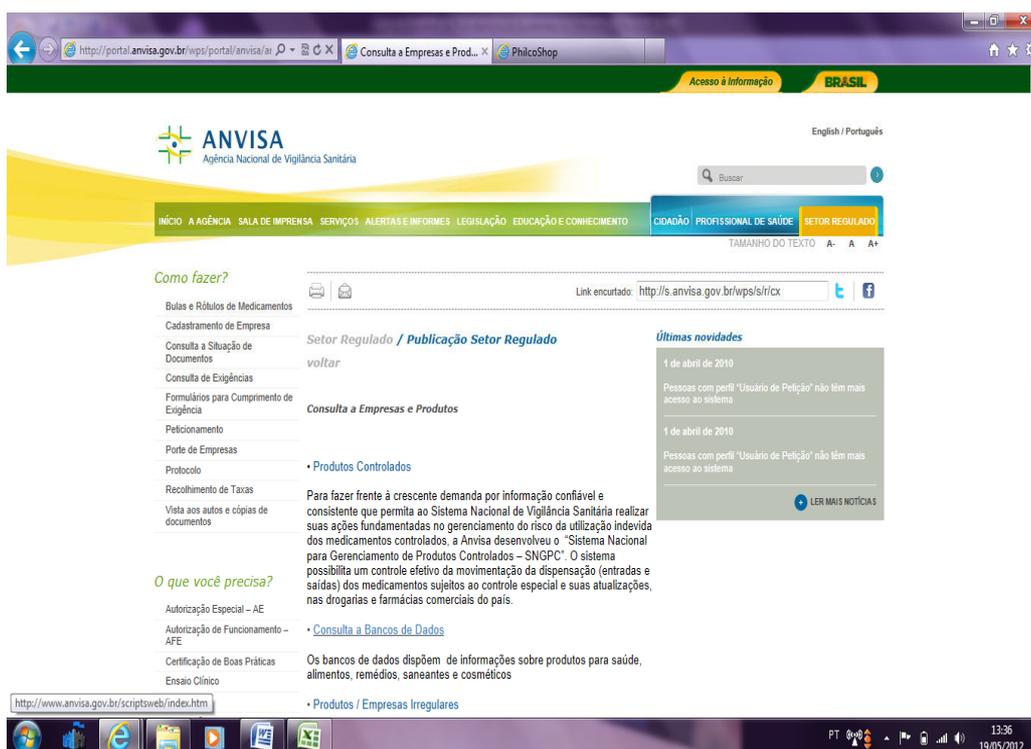
Pesquisando no site da ANVISA: passo a passo

Observação: as imagens listadas a seguir são resultantes do acesso realizado no site da ANVISA no dia 23/05/2012. Para este tipo de consulta, seguiu-se o seguinte passo-a-passo.

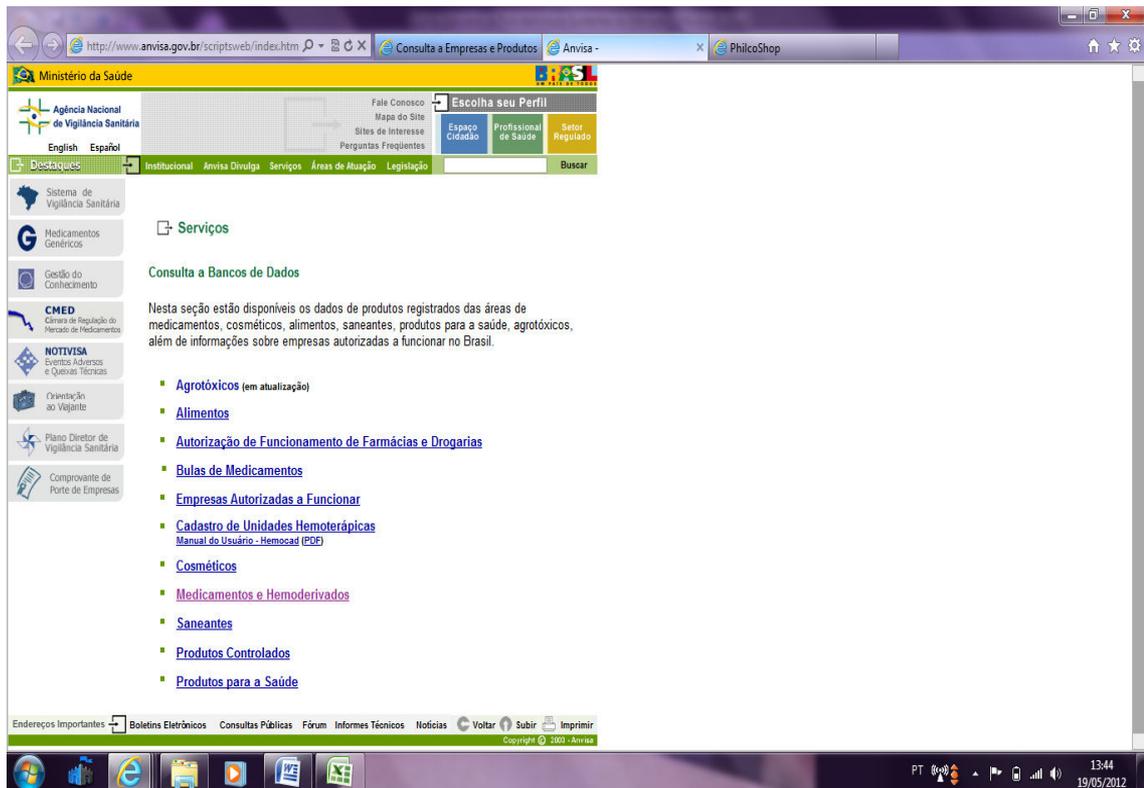
1. Acessou-se o site www.anvisa.gov.br. Nela foi consultado o item “produtos”.



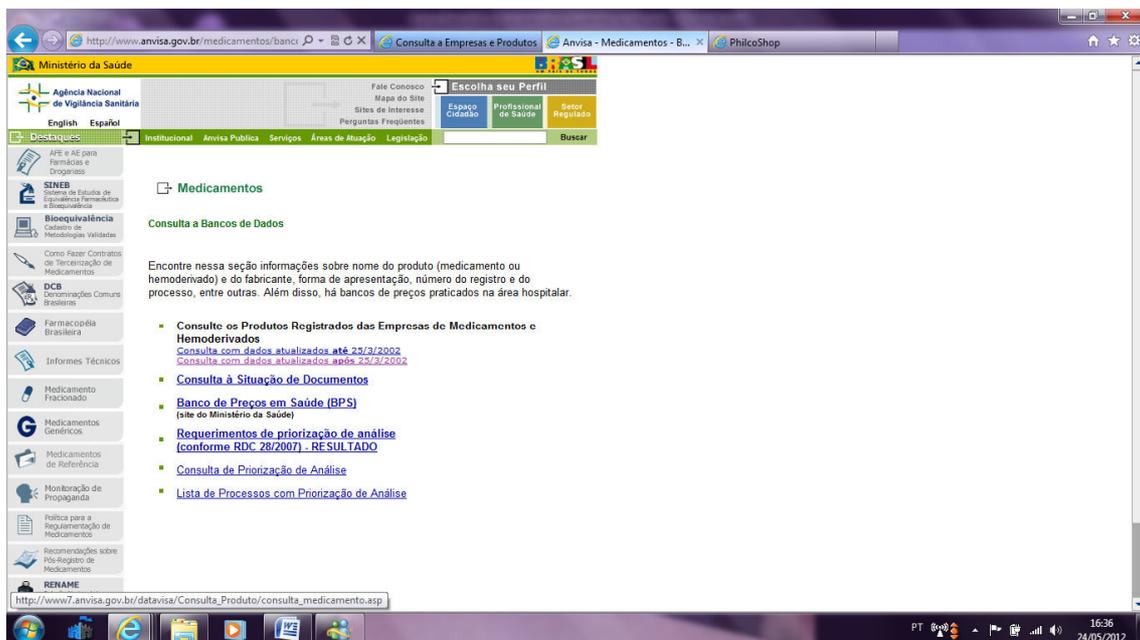
2. Em seguida, aparecerá a tela abaixo. Nesta deve-se clicar em “consulta a banco de dados”.



3. Logo depois, clica-se na opção “medicamentos e hemoderivados” (classificação dos polivitamínicos injetáveis) conforme observado na imagem abaixo.



4. Depois, clica-se em “consulte os produtos registrados das empresas de medicamentos e hemoderivados”, conforme observado na imagem abaixo:



5. Logo em seguida surge a imagem de tela mostrada abaixo, a qual deve-se preencher ao menos um dos campos e, em seguida, clicar em “consultar”. Exceto nos casos de digitação do princípio ativo ou do CNPJ, nos quais deve-se clicar na “caixinha ao lado”.

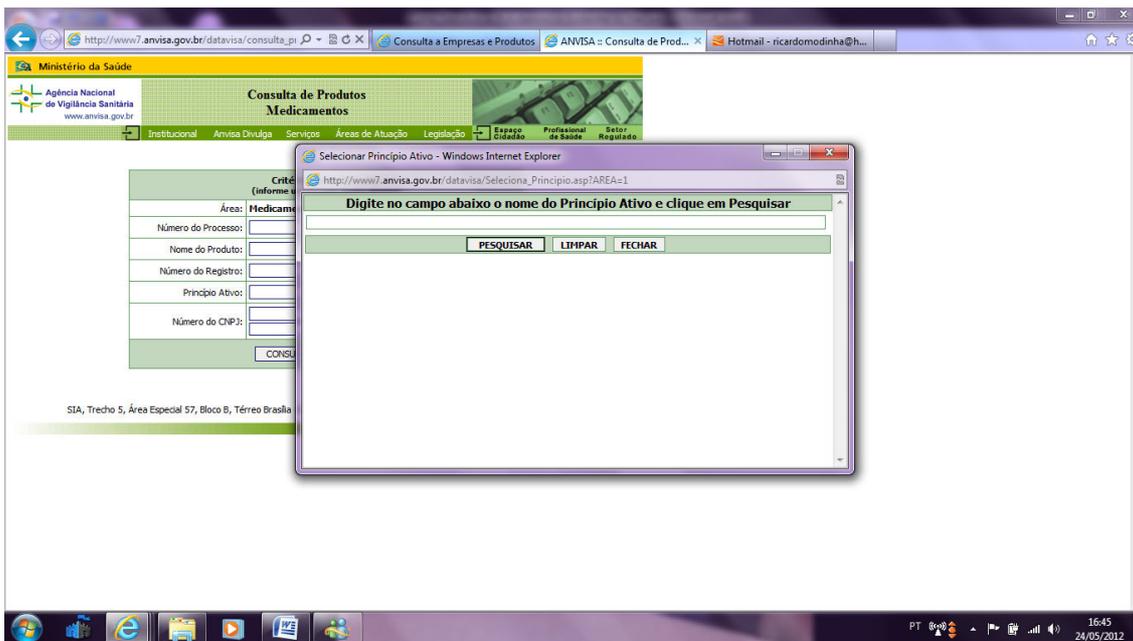
OBS: no caso desta pesquisa, que tem como objetivo a busca de polivitamínicos disponíveis no mercado, utilizou-se a opção princípio ativo. Logo, clicou-se na caixinha ao lado;

The screenshot shows a web browser window displaying the ANVISA website. The page title is "Consulta de Produtos Medicamentos". The main content area contains a form titled "Critérios para Consulta (informe um ou mais dados abaixo)". The form has the following fields:

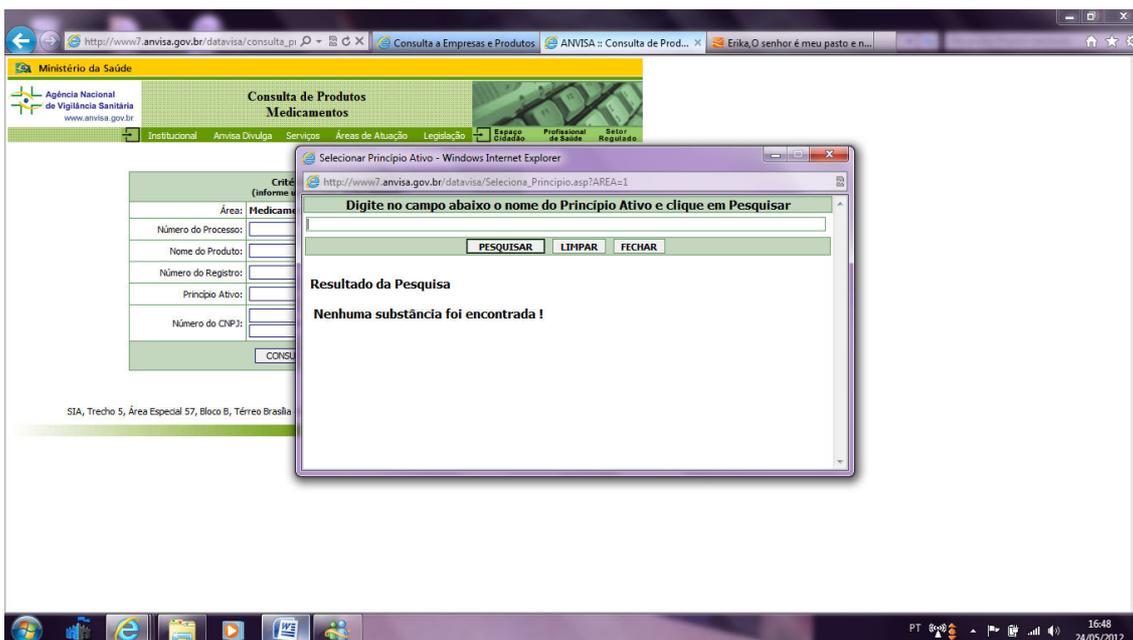
- Área: Medicamentos
- Número do Processo: [input field]
- Nome do Produto: [input field]
- Número do Registro: [input field]
- Princípio Ativo: [input field with a dropdown arrow icon]
- Número do CNPJ: [input field with a dropdown arrow icon]

Below the form are two buttons: "CONSULTAR" and "CANCELAR". At the bottom of the page, there is contact information for ANVISA: "SIA, Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, Térreo Brasília - DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782". The browser's address bar shows the URL "http://www7.anvisa.gov.br/database/consulta_pi...".

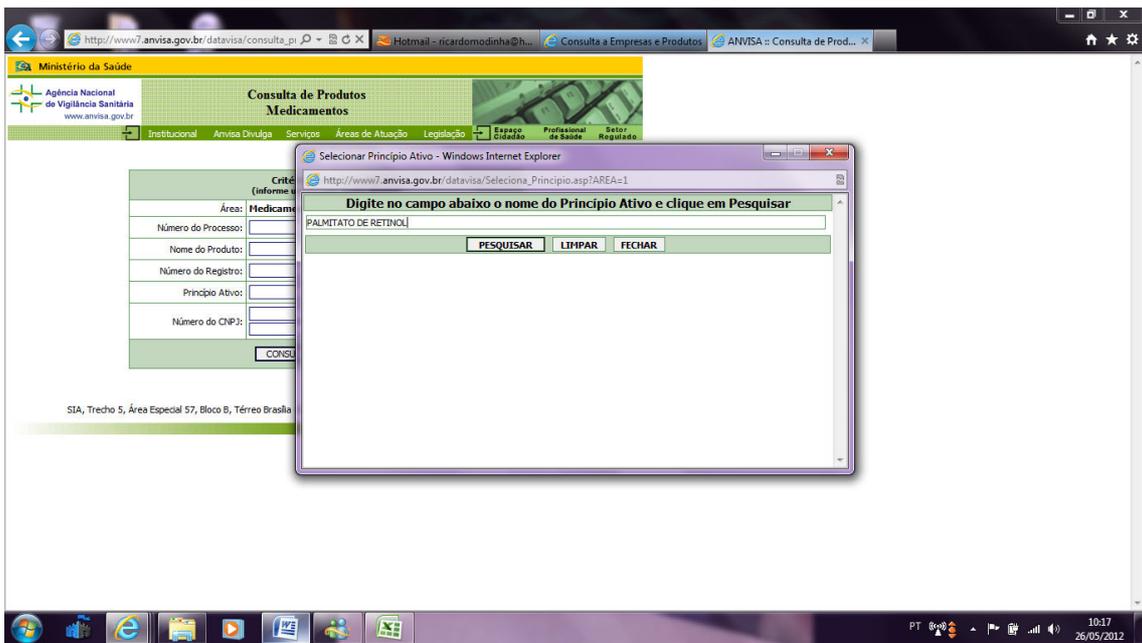
6. Ao clicar na caixinha ao lado do nome princípio ativo, aparece a imagem observada abaixo. Nesta deve-se citar o nome do princípio ativo que se procura e depois clica-se em “pesquisar”;



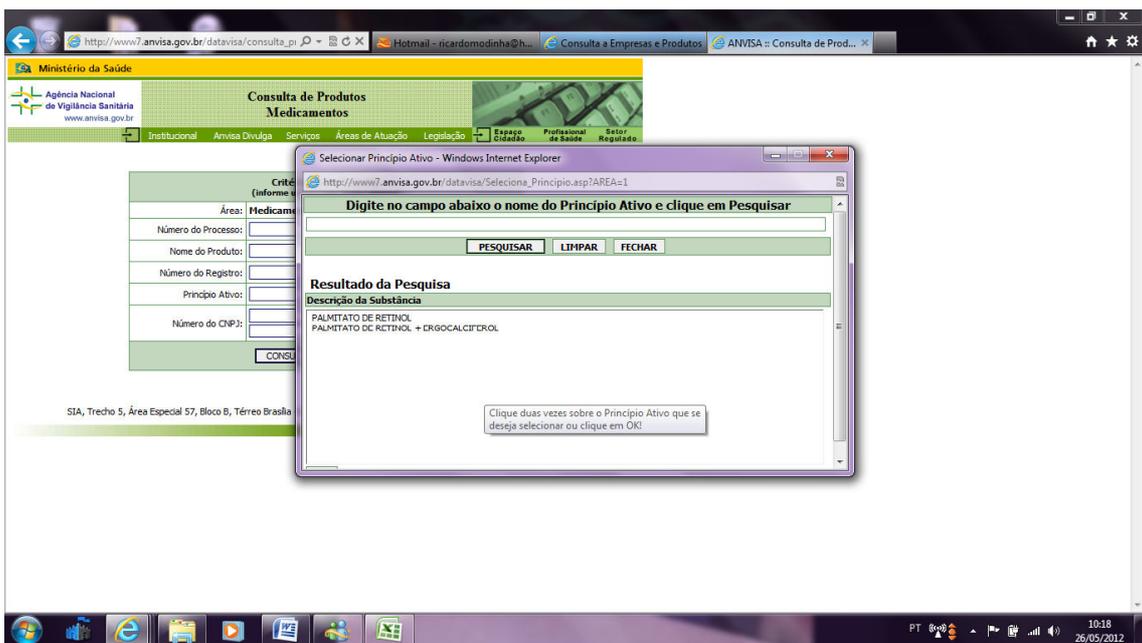
7. Ao digitar a palavra “polivitamínicos” aparece a mensagem conforme imagem de tela abaixo, indicando que não existe nenhum cadastro na ANVISA com este nome de princípio ativo;



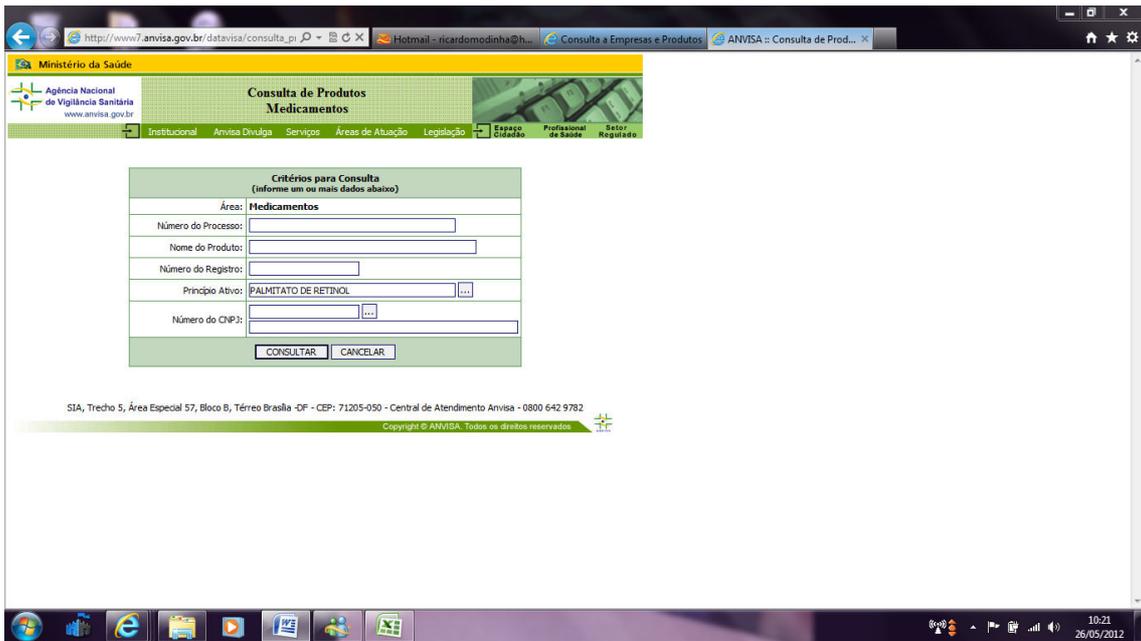
8. Neste caso, a solução encontrada foi procurar pelo nome das vitaminas presentes nos polivitamínicos, conforme imagem de tela mostrada abaixo. A primeira vitamina pesquisada foi palmitato de retinol (vitamina A), depois clicou-se em “pesquisar”;



9. O resultado encontrado no site da ANVISA foi a de 2 bancos de dados, os quais forma pesquisados um de cada vez, conforme imagem de tela mostrada abaixo;



10. Após seleção do primeiro banco de dados, apareceu a imagem de tela abaixo e clicou-se em “consultar”;



11. Em seguida, apareceu a imagem de tela abaixo, ao qual estão todos os medicamentos, com registro na ANVISA, que possuem palmitato de retinol na sua composição;

| PRODUTO | REGISTRO | PROCESSO | NOME DA EMPRESA - CNPJ | SITUAÇÃO | VENCIMENTO |
|-----------------|-----------|--------------------|--|-----------------------|------------|
| AD FLURP | 110390022 | 2500100927182 | FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FLURP - 43.640.754/0001-19 | Publicado Deferimento | 02/2013 |
| HIPODERMON | 155840345 | 253515559620110 | BRINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA - 05.161.069/0001-10 | Publicado Deferimento | 03/2012 |
| ADEFOTIS | 108580160 | 250000047229265 | PRODOTTI LABORATÓRIO FARMACÉUTICO LTDA. - 51.603.468/0001-82 | Publicado Deferimento | 11/2007 |
| ADEFORTE | 104440001 | 2599200283558 | LABORATÓRIO GROSS S. A. - 33.145.194/0001-72 | Publicado Deferimento | |
| ADEFORTE | 104440001 | 2599200283558 | LABORATÓRIO GROSS S. A. - 33.145.194/0001-72 | Publicado Deferimento | 10/2004 |
| ADEFORTE | 104440113 | 25351447831200696 | LABORATÓRIO GROSS S. A. - 33.145.194/0001-72 | Publicado Deferimento | 04/2012 |
| ADEKS | 125760013 | 253510088520004 | UNITED MEDICAL LTDA - 68.949.239/0001-46 | Publicado Deferimento | 12/2005 |
| ADVIT | 102980104 | 2500001603588 | CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51 | Publicado Deferimento | 06/2004 |
| A.F.B.M | 105830001 | 250000194869821 | GERMED FARMACÉUTICA LTDA - 45.992.062/0001-85 | Publicado Deferimento | 03/2007 |
| AMPLAVIT JÚNIOR | 143810125 | 25351464719200881 | CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA - 02.814.497/0001-07 | Publicado Deferimento | 11/2013 |
| AROTINOL | 105710113 | 250000324129641 | BELFAR LTDA - 18.324.343/0001-77 | Publicado Deferimento | 12/2001 |
| ARQVIT | 104290178 | 25351365218200571 | BAYER S.A. - 14.372.981/0001-02 | Publicado Deferimento | 06/2011 |
| ARQVIT | 170560005 | 253512111780200747 | BAYER S.A. - 18.459.628/0001-15 | Publicado Deferimento | 06/2016 |
| ARQVIT | 101000007 | 2599200904449 | PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS | Publicado Deferimento | 08/2006 |

12. Em seguida, cada produto relacionado foi selecionando um a um, para saber se o nome comercial tratava ou não de um polivitamínico injetável, conforme imagem de tela abaixo.

The screenshot shows the ANVISA website interface. At the top, there is a navigation bar with the logo of the Agência Nacional de Vigilância Sanitária and the text 'Consulta de Produtos'. Below this, there is a menu with options like 'Institucional', 'Anvisa Divulga', 'Serviços', 'Áreas de Atuação', and 'Legislação'. The main content area is titled 'Detalhe do Produto : AD FURP' and contains several tables of product information.

| Detalhe do Produto : AD FURP | | | |
|------------------------------|--|--------------|--------------------|
| Nome da Empresa: | FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP | | |
| CNPJ: | 43.640.754/0001-19 | Autorização: | 1010391 |
| Nome Comercial: | AD FURP | | |
| Princípio Ativo: | PALMITATO DE RETINOL / COLECALCIFEROL / OXIDO DE ZINCO | | |
| Categoria: | ENOLENTES E PROTETORES DA PELE E MUCOSAS | | |
| Registro: | 110390022 | | |
| Processo: | 25001.009271/82 | | |
| Vencimento do Registro: | 02/2013 | | |
| Apresentação | Forma Física | Nº Apres. | Data de Publicação |
| POM DERM CX 100 BG AL X 25 G | POMADA DERMATOLOGICA | 1 | 17/02/1983 |
| Validade: | 24 meses | Registro: | 1103900220016 |
| Embalagem: | BISNAGA DE ALUMÍNIO - Primária CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA - Secundária | | |
| Local de Fabricação: | Fabricantes Nacionais FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i> | | |
| Apresentação | Forma Física | Nº Apres. | Data de Publicação |
| POM DERM CX 150 BG AL X 25 G | POMADA DERMATOLOGICA | 3 | 13/02/1983 |
| Validade: | 24 meses | Registro: | 1103900220038 |
| Embalagem: | BISNAGA DE ALUMÍNIO - Primária CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA - Secundária | | |
| Local de Fabricação: | | | |