



2007

Nutrição Parenteral

Aspectos Farmacotécnicos e Exigências da Portaria 272/98 - MS

Nilva Maria R. Rocha S. Passos
Mestre em Ciências Nutricionais pela UNESP
Farmacêutica-Bioquímica pela Universidade de São Paulo (USP)
Coordenadora de Assistência Farmacêutica
Centro Clínico Electro Bonini - UNAERP

Introdução: Suporte Nutricional

Suporte Nutricional inclui:

- Avaliação Nutricional
- **Nutrição Via Oral**
(dieta normal)
- **Nutrição Enteral (NE)**
(sondas ou via oral)
- **Nutrição Parenteral (NP)**
(intravenosa)

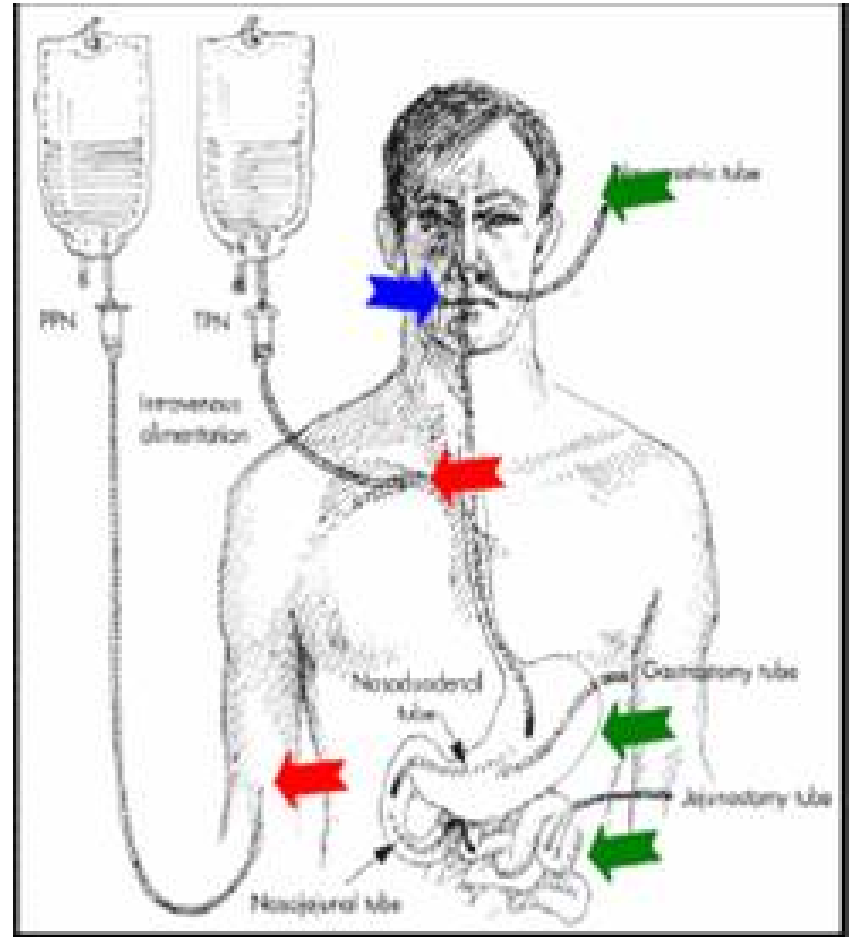


Figura disponível em www.farmoterapica.com.br

Definição: medida do estado nutricional, através de:



- história clínica;
- exame físico;
- medidas antropométricas;
- valores laboratoriais;
- cálculo de necessidades nutricionais.

Nutrição Oral

- **Definição:**

Fornecimento de nutrientes pela via oral, é mais fisiológica, sua utilização é o principal objetivo nos Programas de Suporte Nutricional.

- Dieta Comum: alimentação básica, normal
- Dieta Especial: sólida, líquida, pastosa, sem sal, branda, etc.

Nutrição Enteral



Legislação em
Vigilância Sanitária



Resolução ANVS/DC/MS n° 63, de 06/07/2000 Regulamento Técnico para Terapia de Nutrição Enteral

Definição:

Fornecimento de nutrientes no estado líquido ou semi- sólido, com formulações definidas, pela via oral, gástrica ou entérica, utilizando ou não sondas especiais.

Regime: hospitalar, ambulatorial, ou domiciliar.

Objetivo: síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas.

Nutrição Parenteral

 Ministério da Saúde

 Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

 VISA LEGIS

Legislação em
Vigilância Sanitária



Portaria SVS/MS, n° 272, de 08/04/98

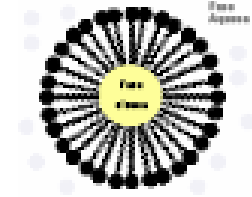
Regulamento Técnico para Terapia de Nutrição Parenteral

- **Definição:**
- 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.
- **Regime:** hospitalar, ambulatorial ou domiciliar.
- **Objetivo:** síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas

Nutrição Parenteral

Solução ou emulsão →

Solução = sem lipídio
Emulsão = com lipídio
(formação de micelas)



Estéril e apirogênica →

Estéril = sem microrganismos
Apirogênica = sem pirogênios
(endotoxinas: substâncias produzidas pelos microrganismos que provocam febre)

Vidro ou plástico →

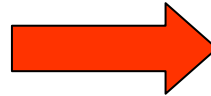


Administração intravenosa →



Sistemas Nutrição Parenteral

- **Sistemas 2 em 1:**
compostos por aminoácidos,
glicose e micronutrientes

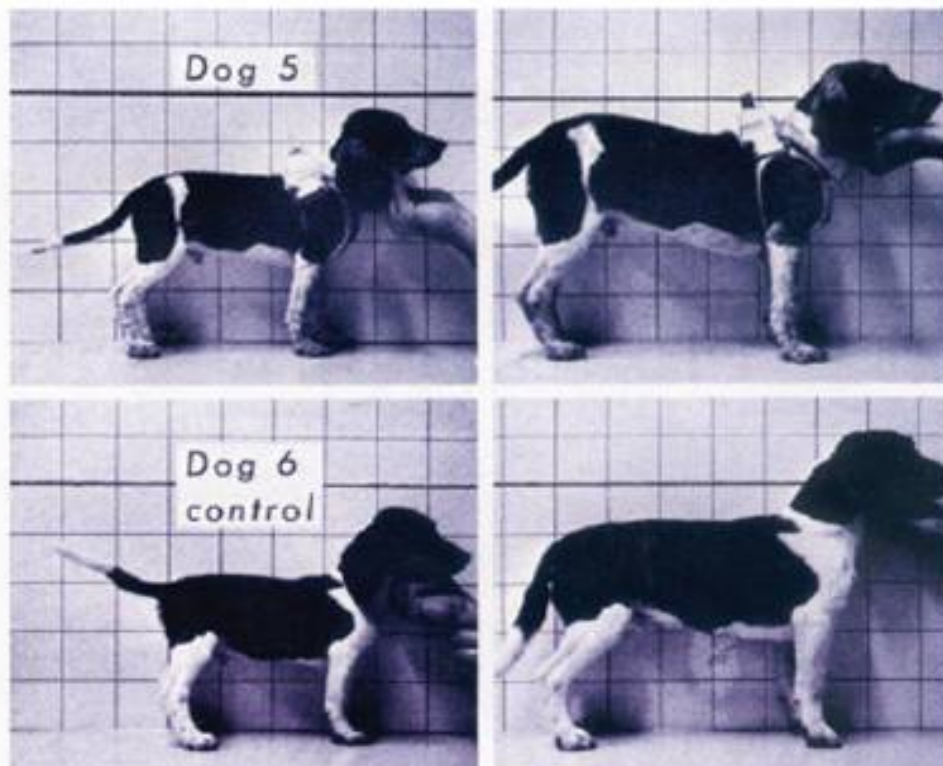


- **Sistemas 3 em 1:**
compostos por aminoácidos,
glicose, **lipídios** e micronutrientes



Figuras disponíveis em www.farmoterapica.com.br

Contribuições Efetivas – Grandes Marcos



(Dudrick SJ et al. Long-term total parenteral nutrition with growth development and positive nitrogen balance. Surgery 64:134-42.1968)

Segunda Guerra Mundial

1968: Dudrick relata o uso da TNP com resultados animadores

1968: DUDRICK e colaboradores: mantiveram filhotes de cães (*beagle*), sob nutrição parenteral total e exclusiva e notaram que estes cresceram de maneira igual a seus controles ingerindo ração canina.

Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional (EMTN)

Ministério da Saúde

Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

VISA LEGIS

Legislação em
Vigilância Sanitária



BIREME

OPS

Portaria 272/98 institui:

Obrigatória a constituição de uma equipe multiprofissional de terapia nutricional.

Profissionais Envolvidos:

- Médico
- Enfermeiro
- Nutricionista
- Farmacêutico



Atribuições da EMTN para NP

Portaria 272/98 – Anexo I

- Médico: indicar, prescrever e acompanhar os pacientes submetidos à Terapia Nutricional.
- Enfermeiro: administração das nutrições.
- Nutricionista: avaliação do estado nutricional dos pacientes, suas necessidades e requerimentos.
- Farmacêutico: realizar todas as operações inerentes ao desenvolvimento, preparação, avaliação farmacêutica, manipulação, controle de qualidade, conservação e transporte das nutrições.



Importância da Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional

- Desenvolvimento de princípios que determinem a melhor assistência nutricional, associada ao menor custo de procedimento
- Capacitação de uma equipe multiprofissional (garantia de eficácia e segurança para os pacientes)
- Redução dos gastos hospitalares, racionalização, padronização dos nutrientes administrados
- Manipulação dos nutrientes
- Controle de qualidade.

Principais Atividades do Farmacêutico na Equipe Multidisciplinar

- Coordenar com a equipe a elaboração de normas e procedimentos técnicos relativos ao SN
- Participar de visita clínica com a equipe para a avaliação do progresso do paciente em SN
- Realizar farmacovigilância analisando reações adversas e interações droga-nutriente a partir do perfil farmacoterapêutico do paciente
- Organizar e operacionalizar a área de manipulação das nutrições parenterais

Principais Atividades do Farmacêutico na Equipe Multidisciplinar

- Orientar sobre formulações, alterações físico-químicas e microbiológicas e utilização terapêutica das nutrições
- Avaliar prescrições médicas para detectar incompatibilidades entre os constituintes da nutrição ou com medicamentos
- Identificar cálculos incorretos de dosificação e velocidade de administração
- Assegurar a esterilidade, a apirogenicidade e a estabilidade físico-química das misturas elaboradas
- Manter um processo permanente de validação técnica de todo o procedimento

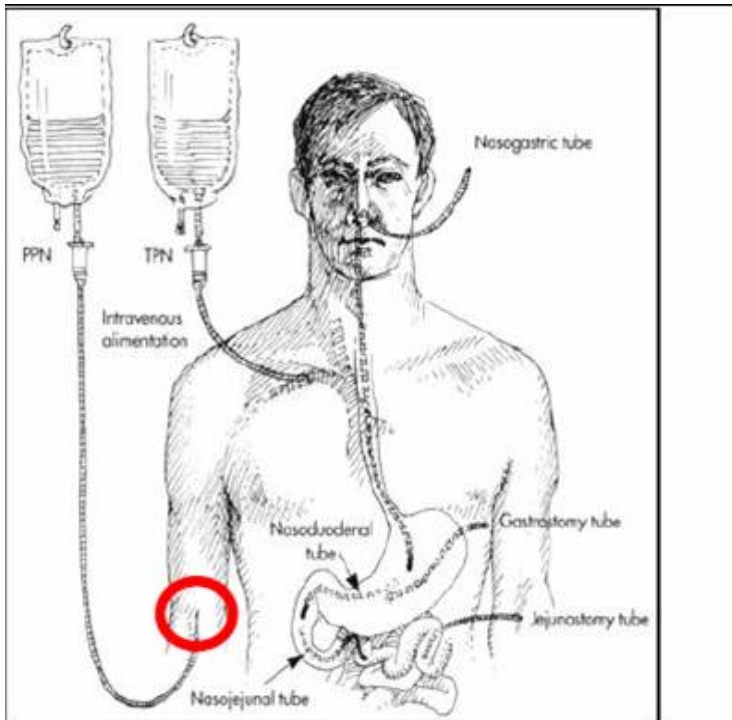
Importância dos Cuidados Farmacêuticos

Porque?

- ❑ NP propiciam a proliferação de microorganismos, com espécies Gram positivas, especialmente *Staphylococcus* coagulase negativos ou *Staphylococcus aureus* e fungos, especialmente *Cândida sp*, sendo os patógenos predominantes.
- ❑ NP apresentam como característica a extemporaneidade, que implica na impossibilidade de controle microbiológico adequado de esterilidade antes do seu uso.
- ❑ NP podem apresentar incompatibilidades físico-químicas entre os nutrientes envolvidos nas formulações, por serem complexas e manipuladas em diferentes quantidades e proporções.
- ❑ Responsabilidade técnica do profissional farmacêutico é absolutamente necessária para garantir a qualidade destas formulações através de validações de todas as etapas envolvidas no preparo.

Principais vias de administração de NP

Periférica

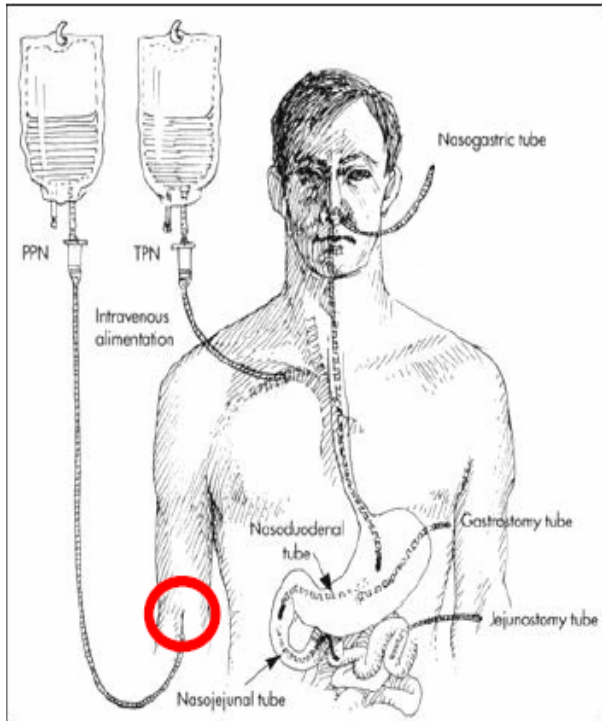


- Baixas concentrações de nutrientes
- Administração na região da mão e do antebraço
- Via de escolha para curtos períodos de terapia e sem desnutrição grave
- Transição da NP para a NE
- Tolerância osmótica máxima de aproximadamente **900 mOsm/L.**

Figura disponível em www.farmoterapica.com.br

Principais vias de administração da NP

Periférica



Vantagens:

- mais simples
- mais barata
- apresenta menor risco de complicações (infecções, trombose)

Desvantagens:

não permite a infusão de soluções hiperosmolares (geralmente mais nutritivas).

Principais vias de administração da NP

CENTRAL

- Altas concentrações de nutrientes
- Administração através de catéter venoso posicionado em veia de grande calibre
Veia Cava Superior
(acesso pela subclávia e jugular interna)
- Via de escolha para longos períodos de terapia.

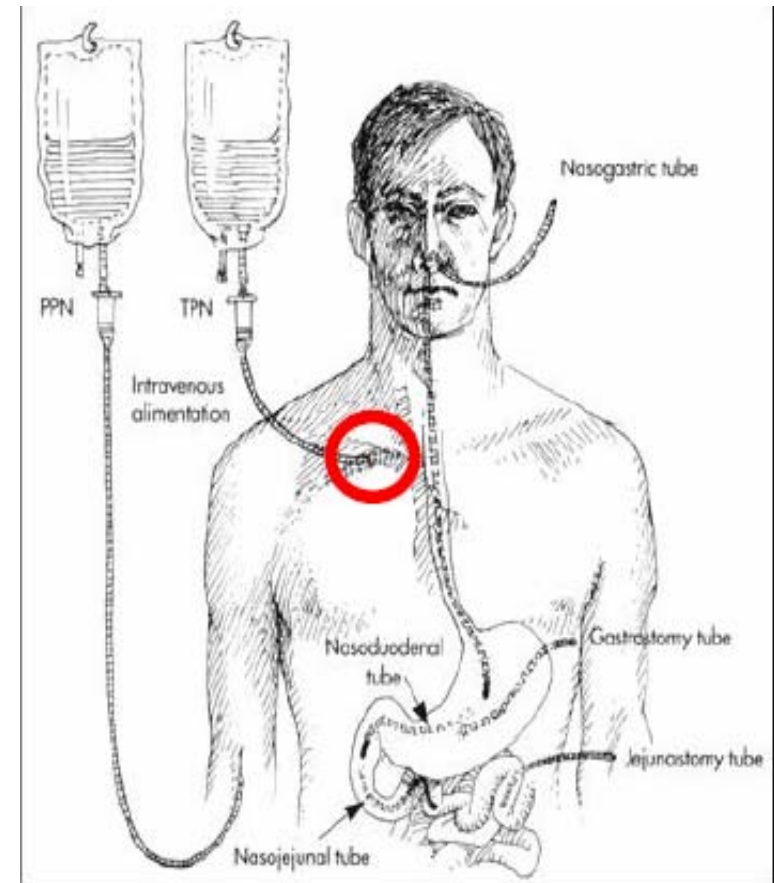


Figura disponível em www.farmoterapica.com.br

Principais vias de administração

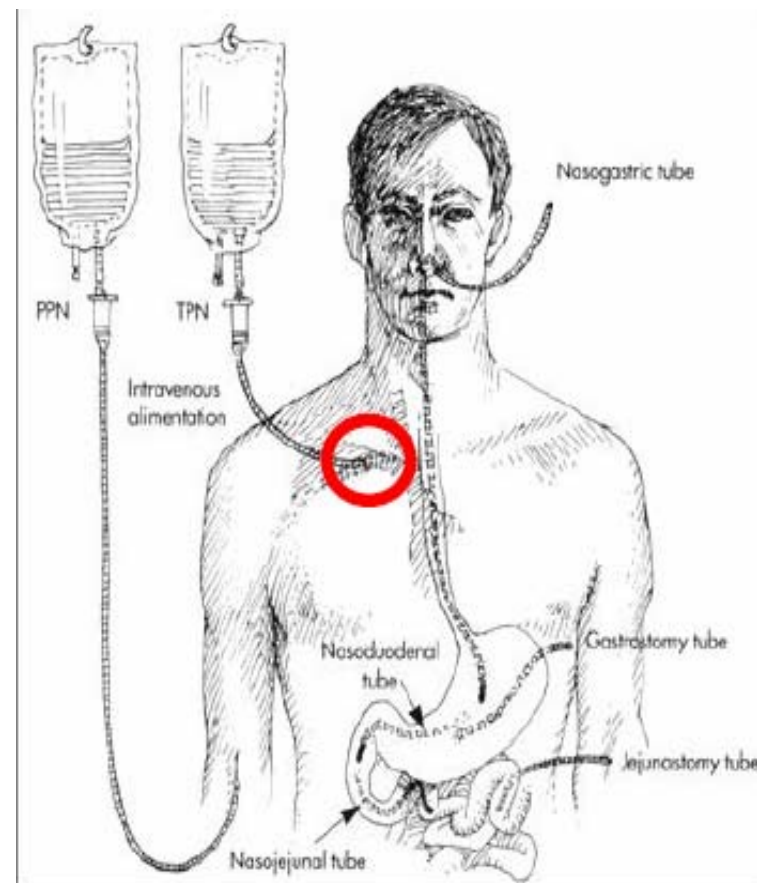
CENTRAL

Vantagens:

- permite a administração de soluções hiperosmolares e pode ser utilizada em longos períodos de terapia.

Desvantagens:

- apresenta maior risco de infecções e complicações.



Nutrientes Básicos da Nutrição Parenteral

MACRONUTRIENTES

Carboidratos



Lipídios



Aminoácidos



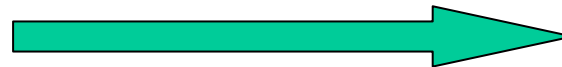
Nutrientes Básicos da Nutrição Parenteral

MICRONUTRIENTES

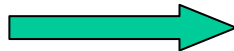
- **Eletrólitos**



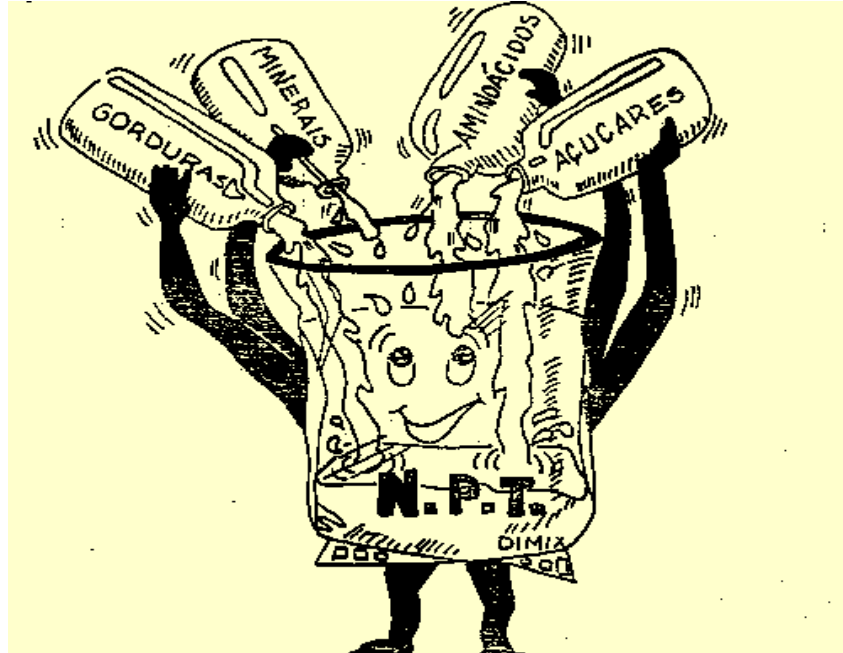
- **Oligoelementos**



- **Vitaminas**



Nutrientes Básicos da Nutrição Parenteral



Formar uma solução ou emulsão em uma única bolsa ou frasco.

Boas Práticas de Manipulação de Nutrição Parenteral



Legislação em
Vigilância Sanitária



PORTARIA No 272/MS/SNVS, DE 8 DE ABRIL DE 1998 ANEXO II

BOAS PRÁTICAS DE PREPARAÇÃO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL - BPPNP

4.5.1 **Avaliação Farmacêutica** da Prescrição.

4.5.1.1 Cada prescrição médica deve ser avaliada quanto à viabilidade técnica da sua preparação e compatibilidade dos componentes entre si e suas concentrações máximas, antes da sua manipulação.

4.5.1.3 Com base nos dados da prescrição, devem ser realizados e registrados os **cálculos** necessários para a manipulação da formulação (peso, parâmetros dos componentes etc.).

4.5.3.13 O **envasamento** da NP deve ser feito em recipiente que atenda os requisitos deste regulamento e garanta a estabilidade físico-química e microbiológica da NP.

Boas Práticas de Manipulação de Nutrição Parenteral

Preparo

- Avaliação farmacêutica
- Manipulação
- Controle de qualidade
- Conservação e transporte



Administração



Figura disponível em www.farmoterapica.com.br

Objetivos

1. Verificar existência de incompatibilidades;
2. Verificar osmolaridade da formulação e via de administração;
3. Verificar possíveis divergências entre volumes prescritos e volume final da formulação;
4. Verificar volumes prescritos de eletrólitos, oligoelementos e macronutrientes (principalmente lipídios)

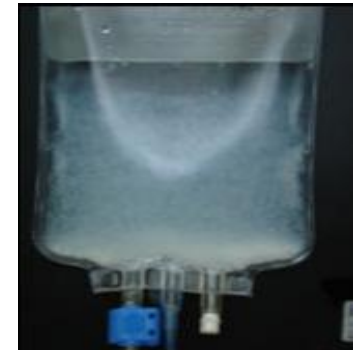
INSTABILIDADES



3. Alteração da cor



2. Separação das fases da EL



1. Formação de precipitado ou turvação

Formação de precipitados



Incompatibilidades
através da adição de
sais que geram
produtos insolúveis



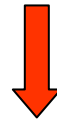
Formação de precipitados

- maior problema:

interação entre íons Ca e P em solução



formação de fosfatos de cálcio
(insolúvel)



Embolia microvascular pulmonar difusa
em RN

Fatores para ocorrência do precipitado

Fatores indiretos

- Fonte de Cálcio
- Fonte de Fósforo
- Concentração de Magnésio
- Concentração final de Aminoácidos
- Ordem de adição
- Temperatura e tempo de conservação
- Temperatura de administração

Fatores diretos

- pH
- Concentração de Cálcio
- Concentração de Fósforo

Interação íons Ca e P

- Por que ocorre?

pH da solução rege a dissociação dos íons fosfato



pH < 7: íons menos dissociados (H_2PO_4) monovalente

pH > 7: íons mais dissociados (HPO_4) divalente



maior dissociação



maior probabilidade de íons fosfato interagirem
com íons cálcio formando **fosfatos de cálcio (insolúvel)**

INTERAÇÃO ÍONS CA: PRECIPITADOS FORMADOS Utilização de sais inorgânicos

1. Precipitado imediato:

Ca₃(PO₄)₂ (fosfato cálcico): Claramente visível precipitado amorfo branco, em flocos.

2. Precipitado mediado pelo tempo:

CaHPO₄ (fosfato monoácido de cálcio ou fosfato cálcico dibásico): Pode ou não ser visível, ocorre por cristalização

Ca (H₂P₀₄)₂ (fosfato diácido de cálcio): cristais semitransparentes, normalmente aderidos às paredes da bolsa de NPT, podem se formar na linha de infusão do cateter obstruindo- o.

Concentração de íons cálcio e fosfato

- ❑ Quanto maior a concentração de íons cálcio e fosfato, maior a possibilidade de precipitação de sais de cálcio.
- ❑ Concentrações de 14mEq de íon cálcio e 10mmol ou 30 mEq de íon fosfato por litro de nutrição parenteral tem sido consideradas como máximas aceitáveis, sem formação de precipitados.

Concentração do Magnésio

O cátion magnésio é compatível em concentrações de até 12mEq/L, também pode formar compostos insolúveis com o fosfato.

O limite de concentração crítica é superior às doses máximas recomendadas e, em condições normais, esta interação não ocorre.

Concentração de aminoácidos na nutrição

A presença de aminoácidos nas soluções dificulta a precipitação de fosfato de cálcio por dois mecanismos principais:

- Manutenção do pH devido ao efeito tamponante dos aminoácidos
- Possibilidade de formação de complexos solúveis aminoácidos - cálcio e aminoácidos - fosfato, o que evita a interação entre os dois íons

Ordem de Aditivação

- Permitir que os dois íons, cálcio e fosfato entrem em contato sob a forma mais diluída possível e homogeneamente distribuídos na mistura.
- Na prática, as soluções de cálcio devem figurar como o último aditivo a ser adicionado na nutrição parenteral no sistema glicídico e o penúltimo a ser adicionado no sistema lipídico.

Temperatura

- O aumento da temperatura favorece a precipitação de fosfato de cálcio.
- Isto se deve a não formação dos complexos entre os ions e os aminoácidos em temperaturas elevadas, possibilitando a interação.

Sódio, Potássio e Cloretos

- Estes eletrólitos são compatíveis em todas as concentrações e com todos os componentes da nutrição parenteral.
- Devem ser adicionados intercalados com ions divalentes e trivalentes, para evitar a formação de precipitados.

Como evitar Interação íons Ca e P

❑ Adição de Cisteína

- a adição de cisteína à NPT diminui o pH da solução final, diminuindo a dissociação dos íons fosfato.
- Normalmente utiliza-se cerca de 40 mg de cisteína por grama de Aa totais.

❑ Fósforo orgânico:

- os sais orgânicos de fósforo são 100% compatíveis com sais de cálcio, pois não ocorre a dissociação iônica do fosfato na solução.
- Único inconveniente:
- cada 1 mMol de fosfato contém 2 mMol de **sódio** (nem sempre desejável).

Como evitar Interação íons Ca e P

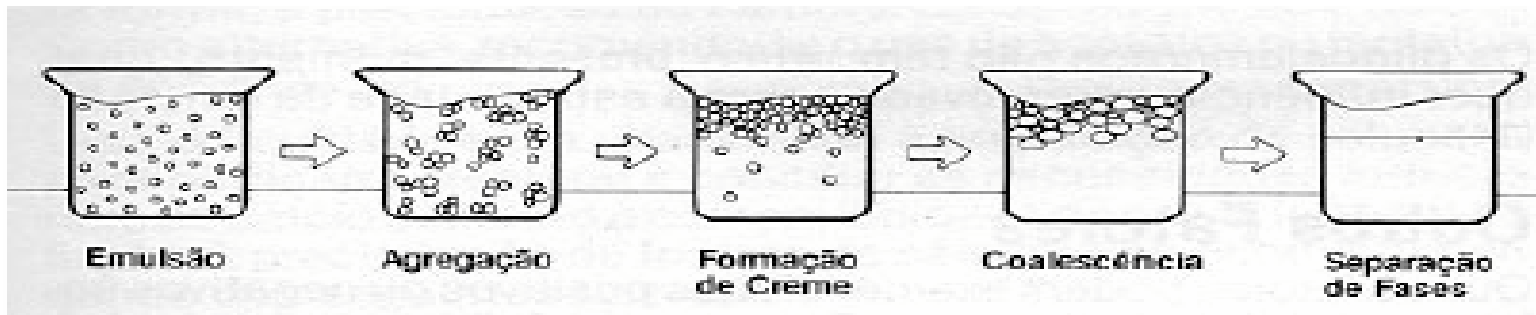
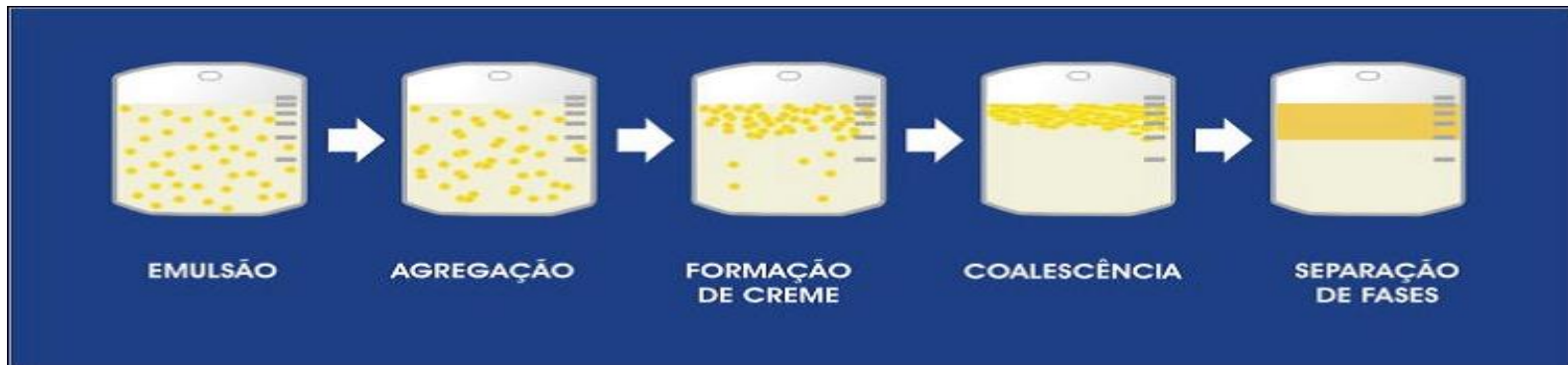
☐ Relação fisiológica:

- para que ocorra a mineralização óssea, é necessário uma relação entre Ca/P de

2,6 mEq/mMol ou 1,7 mg/mg

- Nesta relação não há risco de precipitação de fosfatos de cálcio.

2. Separação das fases da Emulsão Lipídica



Por que ocorre agregação e instabilidade da emulsão lipídica

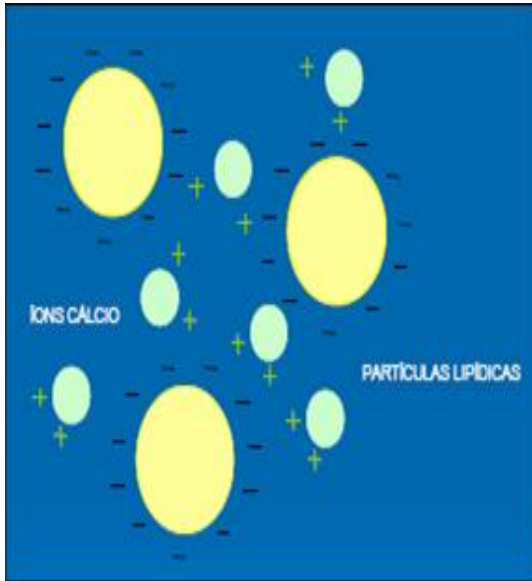
Neutralização das cargas superficiais dos glóbulos lipídicos



Desaparecimento das forças de repulsão



Quebra das micelas



Quais as causas da agregação e quebra da emulsão lipídica

- ❑ Adição de cátions divalentes e oligoelementos
 - Cálcio (Ca 2+) principalmente
 - Magnésio (Mg 2+)
 - Zinco (Zn 2+)
 - Manganês (Mn 2+)
 - Cobre (Cu 2+)
 - Cromo (Cr 3+)


- ❑ Adição de altas concentrações de heparina

- ❑ pH da solução final

Como prever a agregação e quebra da emulsão lipídica

- Fórmula de Schultz- Hardy (*Critical Agregation Number*)

$$\text{CAN} = A + 64B + 729C$$

- **A**= cátions monovalentes em mMol/L
- **B**= cátions divalentes em mMol/L
- **C**= cátions trivalentes em mMol/L
- Se **CAN > 700**  **instabilidade** da emulsão lipídica

Como prever a agregação e quebra da emulsão lipídica

- ❑ Estipular concentrações limite para os eletrólitos:
 - Cálcio: 5 mMol/L (10 mEq/L)
 - Magnésio: 6 mMol/L (12 mEq/L)
 - Sódio e Potássio: 80 mMol/L (80 mEq/L)
 - Fosfatos: 15 mMol/L

- ❑ Adição de heparina
 - Há controvérsias na segurança de sua adição à NPT, mesmo em baixas concentrações, como 0, 2 UI/ mL
 - Estabelecer limite máximo de 1 UI/mL de heparina em NP

Como prever a agregação e quebra da emulsão lipídica

- ❑ Observar pH da solução final de NPT
- **Por que ocorre?**
- Baixa concentração de solução de aminoácidos
- Alta concentração de glicose
- Adição de cisteína à NPT

Abaixamento do pH



Diminuição das forças de repulsão nas micelas



Quebra da emulsão

OSMOLARIDADE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

- **Osmolaridade:** número de milimoles de substância líquida ou sólida disperso em 1 L de água
- Osmolaridade do plasma: 277 mosmol/L
- Dependendo da **osmolaridade da NP** e da **via de administração**, o paciente pode sofrer flebites e ressecamento da veia, complicando a terapia.
- Via Periférica: osmolaridade **máxima** de 900 mOsm/L
- Via Central: osmolaridade acima de 900 mOsm/L
- **NP apresentam osmolaridades acima de 1800 mOsm/L**

Como calcular Osmolaridade de NP

Para as soluções de aminoácidos e emulsão lipídica, solicitar ao fabricante

Para eletrólitos e glicose, pode-se calcular o valor teórico

☐ Para eletrólitos:

$$\frac{\text{g/L}}{\text{PM}} \times 1000 \times n^{\circ} \text{ íons dissociam} = \text{mOsm/L}$$

☐ Para não- eletrólitos (glicose, manitol...)

$$\frac{\text{g/L}}{\text{PM}} \times 1000 = \text{mOsm/L}$$

Avaliação Farmacêutica

Como calcular Osmolaridade de NP

(somatório das osm dos componentes) x 1000 = mOsm/L
volume final

Exemplo:

Aa 10% = 0,939 mOsm/mL - 100 mL x mOsm/mL= 93,9

Gli 50% = 2,52 mOsm/mL - 20 mL x mOsm/mL= 50,4

NaCl 20% = 6,85 mOsm/mL - 2 mL x mOsm/mL= 13,7

KCl 19,1% = 5,12 mOsm/mL - 2 mL x mOsm/mL= 10,24

Volume final da prescrição = 200 mL

$$\frac{(93,9 + 50,4 + 13,7 + 10,24)}{200} \times 1000 = 841,2 \text{ mOsm/L}$$



Osmolaridade final da NP

Avaliação Farmacêutica

 Ministério da Saúde

 Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

 VISA LEGIS

Legislação em
Vigilância Sanitária



 BRS

 CIMA-COAS

PORTARIA No 272/MS/SNVS, DE 8 DE ABRIL DE 1998 Item 5.6.5

INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE

Um dos tipos de instabilidades mais comuns

Maior relevância na rotina da TNP

Grande problema: **Neonatologia**

-

Via de acesso à NP seja exclusiva

-

Casos extraordinários devem ter consenso da EMTN

Manipulação Nutrição Parenteral

Fluxo Unidirecional de produtos



Manipulação Nutrição Parenteral

Definições

❑ **Área limpa:**

espaço determinado no qual a concentração de partículas aerotransportadas é controlada dentro de limites específicos.

❑ **Classe de limpeza conforme quantidade de partículas aerotransportadas:**

número estatisticamente permissível de partículas iguais ou menores que 0,5 microns em tamanho, por pé cúbico de ar.

Manipulação Nutrição Parenteral

Table 1. International Organization of Standardization (ISO) Classification of Particulate Matter in Room Air
[Limits are in particles 0.5 μm and larger per cubic meter (current, ISO) and cubic foot (former Federal Standard No. 209E, FS209E).]

ISO Class	Class Name		Particle Size	
	U.S. FS 209E	ISO, m^3	FS 209E, ft^3	
3	Class 1	35.2	1	
4	Class 10	352	10	
5	Class 100	3520	100	
6	Class 1000	35,200	1000	
7	Class 10,000	352,000	10,000	
8	Class 100,000	3,520,000	100,000	

* Adopted from the Federal Standard No. 209E, General Services Administration, Washington, DC, 20407 (September 11, 1972) and ISO (4544-1:1999 Clean rooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness. For example, 3520 particles of 0.5 μm per m^3 or larger (ISO Class 5) is equivalent to 100 particles per ft^3 (Class 100) ($1 \text{ m}^3 = 34.314 \text{ ft}^3$).

Manipulação Nutrição Parenteral

Ministério da Saúde

Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

VISA LEGIS

Legislação em
Vigilância Sanitária



A manipulação de NP deve ser efetuada em área classificada Classe 100, circundada por área Classe 10.000, de acordo com as Práticas para a Produção e Controle de Produtos Farmacêuticos.

PORT. 272/98

Infra-Estrutura

- Cantos arredondados
- Bancadas de material liso e impermeável (epóxi, inox)
- Paredes, teto e piso impermeáveis, calafetados e de fácil limpeza

Manipulação Nutrição Parenteral

Infra-Estrutura

Área de Paramentação

- utilização de uniforme limpo, constituído de tecido que não libera partículas
- luvas do tipo cirúrgicas, estéreis e de látex.
- técnica correta de lavagem das mãos (c/ clorexidina degermante)



Manipulação Nutrição Parenteral

Infra-Estrutura

- **Assepsia de materiais** arraste mecânico feito por compressor com solução alcoólica ou alcoólica de biguanida



As superfícies das ampolas, frascos, bolsas e tampas das embalagens devem passar por desinfecção com solução de álcool a 70%

Manipulação Nutrição Parenteral

Área Limpa



Fluxo Unidirecional

arraste de ar limpo unidirecional, sob velocidade constante

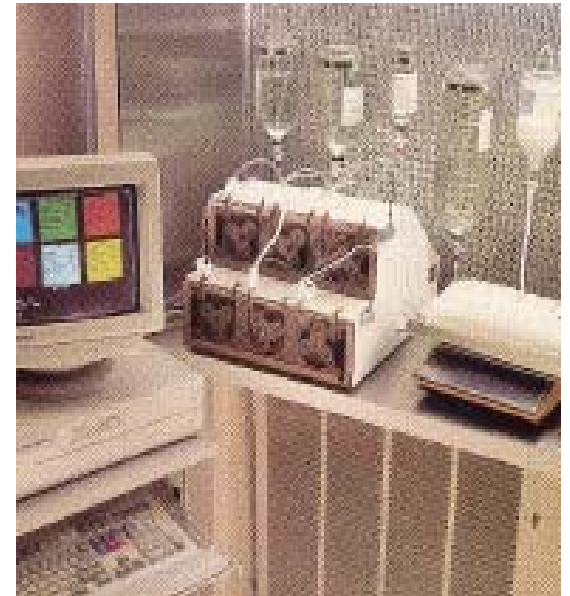
Manipulação Nutrição Parenteral

Técnica asséptica

- Técnica asséptica é definida como a soma total dos métodos de manipulações que se utilizam para minimizar a contaminação de formulações estéreis.
- Técnica asséptica é um recurso para manipular produtos estéreis sem contaminá-los
- Produtos estéreis devem ser preparados com técnicas assépticas em ambientes CLASSE 100.

Manipulação Nutrição Parenteral

Os misturadores automatizados e outros equipamentos colocados dentro ou adjacente a área crítica, devem estar limpos, desinfetados e dispostos de modo que se evite a contaminação ou rompimento do fluxo unidirecional entre o filtro HEPA e as superfícies estéreis.



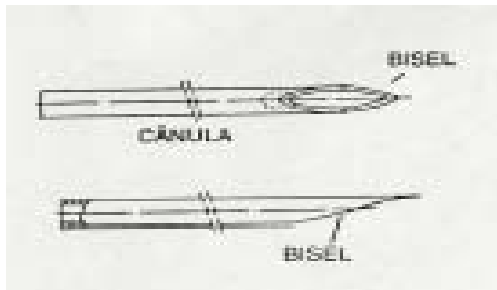
Manipulação Nutrição Parenteral

PONTOS CRÍTICOS - NUTRIENTES



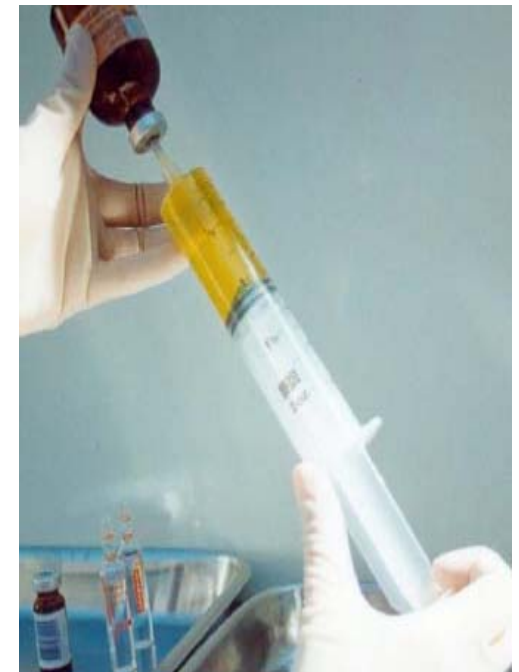
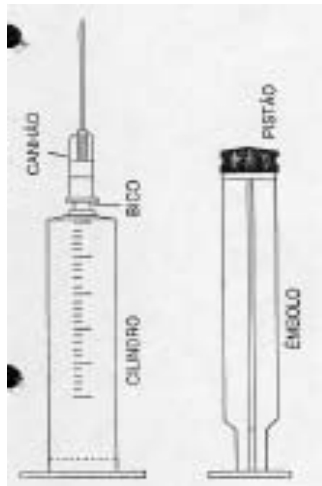
Manipulação Nutrição Parenteral

PONTOS CRÍTICOS - AGULHAS



Manipulação Nutrição Parenteral

PONTOS CRÍTICOS - SERINGAS



Manipulação Nutrição Parenteral

PONTOS CRÍTICOS - ADITIVAÇÃO



ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO DA NP

Observar:

- Tipo da solução
- Características dos constituintes
- Condições de envase
- Local de armazenamento
- Temperatura ideal: 2 a 8° C
- Tempo de armazenamento: 48 horas

ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO DA NP

Prazo de validade

A partir da Manipulação:

Conservação: 24 horas

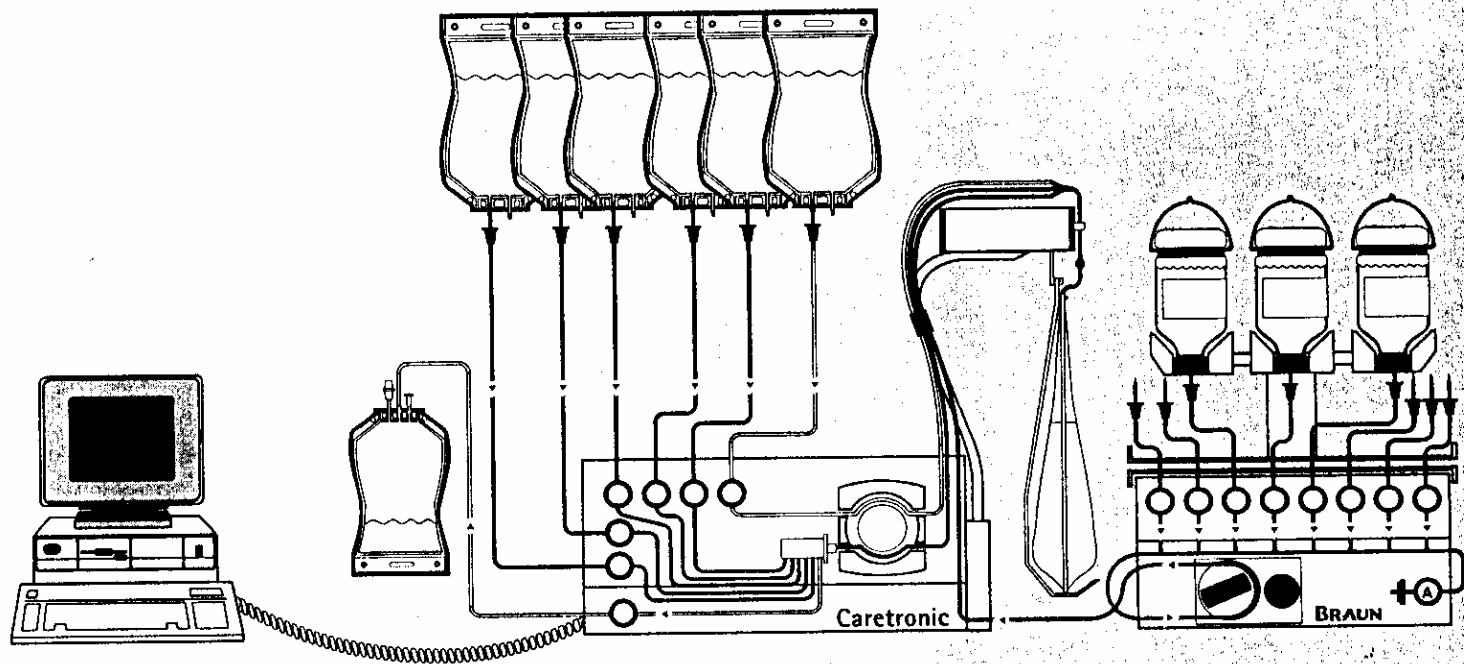
Transporte: 12 horas

Administração no paciente: 24 horas

Prazo total: 48 horas

(do horário de manipulação contido no rótulo)

Preparo com Misturadores Automáticos:



Compounding system schematic diagram

OBRIGADA



E- mail: npassos@unaerp.br

Fone: 3603-7948/7951 (CECEB)

Fone: 3603-6847 (Departamento)

Nilva Maria