

ESTUDO DE ESTABILIDADE FÍSICO – QUÍMICA DE FORMULAÇÕES DE NUTRIÇÃO PARENTERAL DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE RECIFE

STUDY OF PHYSICAL - CHEMICAL STABILITY OF PARENTERAL NUTRITION FORMULATIONS OF A PUBLIC HOSPITAL OF RECIFE

Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves Rego Barros¹, Marconi Rego Barros Júnior¹, Jaciara Maria Araújo Rolim¹, Larissa Araújo Rolim¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

*Correspondência:

e-mail: marialuizacmoura@hotmail.com

RESUMO

A nutrição parenteral é uma solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais; estéril e apirogênica. A mesma só é recomendada em pacientes que não possam por diversos motivos fazer sua nutrição por via gastrointestinal. Por ser uma mistura muito complexa e instável frente a sua composição e algumas possíveis incompatibilidades de componentes, o presente trabalho objetivou-se a um estudo de estabilidade físico-químico destas preparações considerando os seguintes parâmetros mais descritos na literatura: inspeção visual, presença de precipitados, quantificação de peróxidos, densidade e viscosidade. Estes parâmetros foram avaliados em diversas condições de temperatura, umidade e luminosidade. Ao qual foi observado que a luminosidade e temperatura tem maior influência na estabilidade da nutrição parenteral, ao longo destes 7 dias de estudo, observou-se mudanças de coloração a partir das 24 horas em temperatura acima de 25°C, e em luminosidade de luz ambiente também. A formação de precipitados foi observada a partir das 48 horas. Com isso observou-se que as formulações devem ser acondicionadas adequadamente e que devem constituir mais estudos de formulação para garantir maior estabilidade e com isso maior segurança ao paciente.

Palavras-chave: emulsão lipídica; degradação; unidade hospitalar; nutrição;

ABSTRACT

Parenteral nutrition is a solution or emulsion, composed of carbohydrates, amino acids, lipids, vitamins and minerals; Sterile and pyrogenic. It is only recommended in patients who cannot, for various reasons, do their nutrition through the gastrointestinal tract. As a very complex and unstable mixture due to its composition and some possible incompatibilities of components, the present work aimed at a study of the physical-chemical stability of these preparations considering the following parameters more described in the literature: visual inspection, presence of precipitates, Peroxide quantification, density and viscosity. These parameters were evaluated in several conditions of temperature, humidity and luminosity. It was observed that the luminosity and temperature have a greater influence on the stability of the parenteral nutrition, during these 7 days of study; it was observed changes of coloration from 24 hours in temperature above 25°C, and in light of ambient light also. Precipitate formation was observed after 48 hours. It was thus observed that the formulations should be suitably packaged and that they should constitute further formulation studies to ensure greater stability and thereby greater patient safety.

Keywords: lipid emulsion; degradation; hospital unit; nutrition;

INTRODUÇÃO

A terapia nutricional parenteral (TNP) é a administração por via intravenosa de todas as exigências nutricionais diárias, sendo dividida em Nutrição Parenteral Total (NPT) e Nutrição Parenteral Parcial (NPP), sendo ajustadas as necessidades nutricionais de cada paciente (CROWE, 1990; CHAN, et.al., 2002; REMILLARD, et. al., 2000).

Sendo a nutrição parenteral (NP) uma solução ou emulsão, constituída por carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais; sendo estéril e apirogênica, armazenada em recipiente de vidro ou plástico, administrada por via intravenosa em diversos tipos de pacientes, condições e ambiente (hospitalar, ambulatorial ou domiciliar), visando à síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (BRASIL,1998). A NP é caracterizada como uma mistura 3 em 1 quando possui emulsão lipídica (EL), e quando apresenta-se na forma de solução sem lipídeo é caracterizada como uma mistura 2 em 1 (ASPEN, 2004).

A TNP é uma técnica médica desenvolvida para prover nutrientes aos pacientes que não conseguem por via oral ou enteral, absorvê-los. Sua infusão é realizada através de cateter em veia periférica ou central. E normalmente é indicada para pacientes com incapacidade de utilização do trato gastrointestinal, obstrução intestinal completa, peritonite, vômito de difícil controle clínico, necessidade de quimioterapia, transplantados, queimaduras graves, diarreia grave, íleo intestinal grave, fístula entero cutânea de alto débito, síndrome do intestino curto e/ou má absorção grave, servido também como apoio a pacientes com diversas doenças complexas, pacientes cirúrgicos, tanto no pré- ou pós- operatório e pacientes pediátricos (GIBBONS, et al.,2001; ASPEN, 2002; THOMOVSKY, et al., 2007).

A nutrição por está diretamente ligada aos sinais vitais do indivíduo requer todas as medidas seguras de sua administração, constituição e com isso vem ocupando um espaço importante nos estudos e parte clínica atual (WAITIZBERG, 1998; ASPEN, 1998, ASPEN, 2002).

Através disso, em 1972, mesmo sem o aval das indústrias farmacêuticas, todos os componentes da NP passaram a ser misturados numa mesma bolsa plástica, formando a chamada mistura 3 em 1 e apresentando, assim resultados satisfatórios em seu uso (SOLASSOL, 1976). Observaram-se diversos pontos positivos desta mistura, dentre eles a vantagem metabólica e a facilidade de sua administração (ANG, et al., 1987). Até então, utilizavam-se apenas as misturas 2 em 1 (ASPEN, 2002).

Em 1980, com o uso abundante da emulsão 3 em 1, começou-se os questionamentos frente à estabilidade e compatibilidade desta emulsão dentro de um sistema complexo e contendo diversos outros componentes (BUCHANAN, et. al., 1995).

E embora as formulações sejam feitas com todas as medidas de assepsia, a mesma não está isenta de contaminação microbiológica e química. Sendo necessário fazer um estudo de estabilidade rigoroso frente às diversas variações, como temperatura do ambiente, material da embalagem primária, oxigênio, exposição à luz, composição dos oligoelementos, presença de vitaminas, pH da mistura, propensão a sofrer reações de peroxidação e principalmente presença de íons divalentes como Ca^{+2} (LEE, et. al., 2003; GONYON, et. al., 2007).

Por isso deve-se ater muita atenção nas preparações, conservação e administração de NP, pois forma sistemas muito instáveis em relação aos seus constituintes individualmente, podendo apresentar incompatibilidades, presença de precipitados, degradação, entre outros (ALLWOOD & KEARNEY, 1998).

Com isso, o objetivo deste estudo foi verificar a estabilidade físico-químico de formulações de nutrição parenteral de um hospital público de Recife. Todos os interferentes da estabilidade da NP mencionados acima influenciam diretamente no tamanho das partículas lipídicas, favorecendo o aparecimento das fases de instabilidade da EL como agregação, formação de creme, coalescência e separação de fases que influencia diretamente no tratamento do paciente podendo levar à óbito caso algum parâmetro esteja não conforme (DRISCOLL, 1995; BALOGH, et. al., 2006; DRISCOLL, 2006).

MATERIAIS E MÉTODOS

AMOSTRAS DE NUTRIÇÃO PARENTERAL

Todas as amostras utilizadas de nutrição parenteral foram doadas pelo Hospital Agamenon Magalhães, estas são terceirizadas pela empresa Clinutri. Na tabela 1 e 2 encontram-se todos os componentes que contém as amostras.

Tabela 1 - Fórmula Padronizada de Nutrição Parenteral

Produtos	Unidade	Quantidade
AA	g	70
Glicose	G	260
Lipídio 20%	g	70
Cloreto de Sódio	mEq	36
Cloreto de Potássio	mEq	34
Acetato de Sódio	mEq	36
Acetato de Potássio	mEq	34
Gluconato de Cálcio	mEq	10
Fosfato de Potássio	mEq	36
Magnésio	mEq	20
Oligoelementos	AMP	1
Polivitaminas	AMP	1
KCAL ÑP/gN	----	142
Volume	mL	2000
Osmolaridade	mOsmol/L	1382
VCT	Kcal	1804

Tabela 2 – Composição dos eletrólitos

Eletrólitos	Cátion	Ânion	
	mEq/mL	mEq/mL	mg/mL
	mg/mL	mMol/mL	
Acetato de Sódio 2 mEq/mL	2,0	2,0	118,1
Acetato de Potássio 2 mEq/mL	46,0	2,0	
Acetato de Potássio 2 mEq/mL	2,0	2,0	117,9
Acetato de Potássio 2 mEq/mL	78,2	2,0	
Cloreto de Sódio 20%	3,42	3,42	121,4
Cloreto de Sódio 20%	78,6	-----	
Cloreto de Potássio 19,1%	2,56	- 2,56	-----
Cloreto de Potássio 19,1%	-----	-----	
Fosfato de Potássio 2mEq/mL	2,0	2,0	34,2
Fosfato de Potássio 2mEq/mL	78,2	1,1	
Gluconato de Cálcio 10%	0,5	8.9 0,5	87,0
Gluconato de Cálcio 10%	-----	-----	
Sulfato de Magnésio 50%	4,0	- 4,0	-----
Sulfato de Magnésio 50%	-----	-----	

No caso das vitaminas foi adicionado a formulação um polivitamínico conhecido como Frutovitam, uma ampola contendo 10 mL, assim como também foi adicionado uma ampola de 2 mL de oligoelementos conhecido como Ad Element (04 oligoelementos).

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E SOLVENTES

Foram utilizados alguns reagentes, solventes e soluções, sendo eles: Solução tampão pH 4,0 e 7,0; Ácido Acético (Dinâmica®); Clorofórmio (Dinâmica®); Iodeto de Potássio (Merck®); Água

destilada; Tiosulfato de Sódio (Merck®) e Amido (LAFEPE® doação).

ANÁLISES DE ESTABILIDADE

As análises foram realizadas no tempo 0 h, 24 h, 48 h e sete dias após o preparo das NPT's. Assim que as amostras chegavam ao LTM (Laboratório de Tecnologia de Medicamentos - UFPE), as amostras para o tempo zero eram coletadas - cabe aqui mencionar que, para este estudo, não foi considerado o tempo que as amostras de NPT levavam para chegar ao LTM, imediatamente após serem produzidas na empresa Clinutri® e transportadas. Em seguida, as amostras eram armazenadas em temperaturas diferentes para avaliação da estabilidade das preparações, sendo armazenadas a 4°C ± 2°C, 25°C ± 2°C (temperatura ambiente – bancada) e 37°C ± 3°C (temperatura corpórea, simulando temperatura de infusão, câmara de estabilidade) e umidade relativa de 90 ± 5% e 70 ± 5%, além de serem submetidas também a estudo de fotoestabilidade (câmara de fotoestabilidade Nova Ética®), sendo realizadas em triplicata.

INSPEÇÃO VISUAL

Na inspeção visual foram observados os seguintes parâmetros: alteração de cor, presença de precipitados, formação de filme e separação de fases. Estas alterações foram observadas por meio de comparação de fotografia digital das amostras estudadas. A formação de filme foi mensurada utilizando-se uma régua com precisão de milímetros. A inspeção visual foi realizada em todas as formulações estudadas ao longo dos sete dias de estudo e em todas as temperaturas de armazenamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

DETERMINAÇÃO DO pH

Para avaliação do pH das formulações utilizou-se o potenciômetro previamente calibrado com soluções tampão pH 4,0 e 7,0. Para cada medida foi retirada uma alíquota de 10 mL e colocada em frasco de vidro âmbar. A determinação do pH foi realizada com a imersão do eletrodo diretamente na emulsão (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE PERÓXIDO

Foram colocados 5 mL de amostra de NPT em frasco tipo erlenmeyer de 125 mL. Adicionou-se 30 mL de solução (v/v) de ácido acético-clorofórmio (3:2), agitando o frasco até dissolução da amostra.

Foram então adicionados 0,5 mL de solução saturada de iodeto de potássio, agitou-se a solução por 1 minuto e acrescentou-se 30 mL de água. Titulou-se com tiosulfato de sódio a 0,01 M, lentamente sem cessar a agitação enérgica até que a coloração amarela tenha quase desaparecido. Logo após foi adicionada 5 mL de solução de amido, continuou-se a titulação agitando energicamente até desaparecimento da coloração (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

INSPEÇÃO VISUAL

Na inspeção visual foi avaliado o aspecto das amostras sob os seguintes parâmetros: alteração de cor, formação de filme e separação de fase, para as três formulações estudadas, ao longo dos sete dias e nas temperaturas de 25°C, 4°C e 37°C. Observa-se, que a partir de 24 h, nas temperaturas de 25°C e 37°C, houve alteração de cor nas formulações estudadas ao longo dos sete dias de estudo. Já nas formulações acondicionadas à 4°C não houve alteração de cor ao longo do estudo. Com relação à formação de filme, uma das etapas do processo de separação de fase, observa-se este evento a partir de 48h nas formulações acondicionadas à 25°C e 37°C. Nas formulações a 4°C não foi observado formação de filme. A separação de fase foi observada a partir das 48h nas condições de 37°C. E este parâmetro é crucial, pois além de resultar na redução de componentes da NPT, pode verificar a formação de precipitados, como é o caso da dimerização da cisteína ou da degradação da tiamina (vitamina B₁), que podem vir a gerar obstruções do cateter formando coágulos, e conseqüentemente trombos podendo ocasionar complicações e levar o paciente a óbito (SALJOUGHIAN, 2003).

DETERMINAÇÃO DO PH

A média dos valores de pH das formulações estudadas ao longo dos dois primeiros dias de estudo e nas diferentes temperaturas se mantiveram em torno de 5,5, demonstrando que não houve alteração significativa deste parâmetro estudado, já que se mantiveram dentro da faixa estabelecida para NPT que é de 5,5-8, porém e ao longo dos sete dias de estudo, houve uma pequena mudança, porém, significativa tendo em vista a via administrada da nutrição parenteral como pode ser vista na tabela 3. Isto se deve pela presença de aminoácidos que, por serem ácidos fracos, funcionam como um sistema tampão. Porém é preciso atenção neste quesito, pois pequenas

elevações do pH da NPT podem causar a precipitação do sal de cálcio ao formar complexos insolúveis com o ânion fosfato, contido na solução sob forma de fosfato bi ácido de potássio (TANNURI, 2004).

Tabela 3 - A média do pH das amostras de nutrição parenteral.

Amostras de NPT	Média do pH
NPT 0 hora (25°C)	5,5
NPT 24 horas (25°C)	5,5
NPT 48 horas (25°C)	5,5
NPT (37°C) 24 horas	5,5
NPT (37°C) 48 horas	5,4
NPT (37°C) 7 dias	4,9
NPT (Câmara de fotoestabilidade) 24 horas	5,5
NPT (Câmara de fotoestabilidade) 48 horas	5,3
NPT (Câmara de fotoestabilidade) 7 dias	4,2

DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE PERÓXIDO

As formulações até 24 horas se mantiveram estáveis, porém a partir de 48 horas tanto na câmara de estabilidade (37°C), quanto a de fotoestabilidade, demonstraram um índice de peróxido elevado, apresentando I_p de 23,8 e 12,8 respectivamente, sendo aceitável no máximo I_p 12. Indicando que tanto a luminosidade quanto a temperatura influenciam na degradação deixando um número de oxigênio livre e assim prejudicial à saúde, na formação de radicais livres, como os radicais peróxidos (H₂O₂). Estas reações são frequentes degradações ocorridas em alguns compostos da nutrição parenteral, principalmente lipídico e vitaminas (LAVOIE, et. al., 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados indicaram que a formulação é susceptível a mudança de pH, degradação, formação de precipitados e propensão a peroxidação. Sendo que a presente formulação demonstrou-se instável após 48 horas. Como é padrão do hospital administrar a nutrição parenteral até 24 horas, as amostras utilizadas para os testes de estabilidade se mantiveram estáveis nas condições de armazenamento, sendo demasiadamente controlada e dentro dos parâmetros preconizados na Portaria 272.

REFERÊNCIAS:

- ASPEN. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.22, n. 2, 1998.
- ASPEN. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 26, n 9, 2002.
- ALLWOOD, M. C.; KEARNEY, M.C. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. **Nutrition**, v. 14, n. 19, 1998.
- ANG, S. D., CANHAN, J. E., DALY, J. M. Parenteral Infusion with admixtures of amino acids, dextrose and fat emulsion solution: Compatibility and clinical safety. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 11, n. 1, 1987.
- ASPEN. Safe practices for Parenteral Nutrition. Journal of Parenteral Nutrition. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 28, n. 6, 2004.
- BRASIL. **Regulamento Técnico para Terapia de Nutrição Parenteral**. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, Portaria nº 272 de 8 de Abril, 1998.
- BUCHANAN, E. C., MCKINNON B.T., SCHECKELHOFF, D. J., SCHNEIDER, P. J. **Principles of Sterile Product Preparation**. 2ª Edição, Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists' Special Projects Division, 1995.
- CHAN, D. L.; FREEMAN, L. M. & LABATO, M. A. Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v.16, n.1, 2002.
- CROWE, D. T. Nutricional support for the hospitalized patient: An introduction to tube feeding. **The compendium on continuing education**, v.12, n.1, 1990.
- DRISCOLL, D. F. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. **Pharmaceutical Research**, v.23, n.9, 2006.
- DRISCOLL, D. F., BHARGAVA, H. N., LI, L., ZAIM, R. H., BABAYAN, V. K., & BISTRAN, B. R. Physicochemical Stability of Total Nutrient Admixtures. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 52, n.1, 1995.
- GIBBONS, E., ALLWOOD, M. C., NEAL, T., HARDY, G. Degradation of dehydroascorbic acid in parenteral nutrition mixtures. **Journal of Pharm and Biomed Analysis**, v.25, n.1, 2001.
- GONYON, T., PATEL, P., OWEN, H., DUNHAM, A. J., CARTER, P. W. Physicochemical stability of lipid injectable emulsions: Correlating changes in large globule distributions with phase separation behavior. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 343, n.1, 2007.
- LAVOIE J-C., CHESSEX P., ROULEAU T., MIGNEAULT D., COMTE B. Light-induced by products of vitamin c in multivitamin solutions. **Clinical Chemistry**, v. 50, n.1, 2004.
- LEE, M. D., YOON, J. E., KIM, S. I., et. al. Stability of Total Nutrient Admixtures in Reference to Ambient Temperatures. **Nutrition**, v.19, n.1, 2003.
- REMILLARD, R. L.; ARMSTRONG., P. J. & DAVENPORT, D. J. **Assisted feeding in hospitalization patients: Enteral and Parenteral nutrition**. In: **Hand M.S., Thatcher C. D., Remillard, R. L. & Roudebush P. Small animal clinical nutrition**, 4ª ed., Topeka: Mark Morris Institute, 2000.
- SALJOUGHIAN M. Pharmacy and parenteral Nutrition U. S. **Pharmacist**, v. 28, n.1, 2003.
- SOLASSOL, C. e JOYEUX, H. Faintuch, M. C. C., Machado, C., Solassol, H., Joyaux., P. O. e Wester. **A nutrição parenteral simplificada**. In: **Alimentação parenteral prolongada**, 1ª Ed., São Paulo: Ed. Manole, 1976.
- TOMOVSKY, E., BACKUS, R., RENIKER, A., MANN, F. A., DODAM, J. R. Parenteral nutrition: formulation, monitoring, and complications. **Comped**, v.29, n.2, 2007.
- WAITZBERG, DAN LINETZKY. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**, 2ª Ed, São Paulo: Editora Atheneu, 1998.

