**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DE RIBEIRÃO PRETO**

LUIZ MAÇAO SAKAMOTO

Estudo *In Vitro* da compatibilidade entre cálcio e fósforo em nutrições parenterais, utilizando-se gluconato de cálcio e glicerofosfato de sódio

**RIBEIRÃO PRETO
2000**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DE RIBEIRÃO PRETO**

Estudo *In Vitro* da Compatibilidade entre Cálcio e Fósforo em Nutrições Parenterais, Utilizando-se Gluconato de Cálcio e Glicerofosfato de Sódio.

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área: Fármacos e Medicamentos.**

**Aluno: Luiz Maçao Sakamoto
Orientador: Profº Dr. Júlio Sérgio Marchini**

**RIBEIRÃO PRETO
2000**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

Sakamoto, Luiz Maçao

Estudo *in vitro* da compatibilidade entre cálcio e fósforo em nutrições parenterais, utilizando-se glicerofosfato de sódio e gluconato de cálcio. Ribeirão Preto, 2000.

127p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. – 2000.

Bibliografia: p. 98 - 117

Orientador: Marchini, Júlio Sérgio

1. nutrição parenteral. 2. gluconato de cálcio. 3. glicerofosfato de sódio.

AGRADECIMENTOS

Profª *Ilda Kazumi Shuhama* Professora Doutora do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo;

Profª *Maria de Lourdes Pires Bianchi* Professora Titular do Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo;

Profº *Oswaldo de Freitas* Professor Associado do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo;

À *Divisão de Assistência Farmacêutica* do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo;

Ao *Laboratório de Nutrição* do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo;

Ao *Laboratório Central* do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo;

Ao *Laboratório de Biotecnologia* da Universidade da Associação de Ensino de Ribeirão Preto – UNAERP;

Ao *Laboratório de Biofarmacotoxicologia* do Departamento de Farmácia da Universidade da Associação de Ensino de Ribeirão Preto – UNAERP.

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	
Lista de Abreviaturas e/ou siglas.....	
Lista de Tabelas.....	
RESUMO	
SUMMARY	
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Suporte nutricional.....	18
1.2 Histórico do suporte nutricional parenteral.....	19
1.3 Indicações de suporte nutricional.....	20
1.4 Constituintes da nutrição parenteral.....	23
1.4.1 Hidratos de carbono.....	23
1.4.2 Aminoácidos.....	25
1.4.3 Lipídios.....	26
1.4.4 Água.....	28
1.4.5 Vitaminas.....	28
1.4.6 Minerais.....	31
1.5 Complicações do suporte nutricional.....	32
1.5.1 Complicações microbiológicas.....	32
1.5.2 Complicações metabólicas.....	33
1.5.2.1 Hiperglicemia.....	33
1.5.2.2 Hipoglicemia.....	33
1.5.2.3 Hiperamonemia.....	33
1.5.2.4 Acidose metabólica.....	34
1.5.2.5 Sobrecarga ou insuficiência de nutrientes.....	34
1.5.2.6 Relacionadas ao cálcio e ao fósforo.....	34
1.5.2.6.1 Hipocalcemia.....	36
1.5.2.6.2 Hipercalcemia.....	36
1.5.2.6.3 Hipofosfatemia.....	38
1.5.2.6.4 Hiperfosfatemia.....	39

1.5.3 Complicações físicas.....	40
2 OBJETIVOS.....	45
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	48
3.1 Material.....	49
3.1.1 Substância.....	49
3.1.2 Recipientes.....	49
3.1.3 Kits reagentes.....	49
3.1.4 Animais.....	50
3.1.5 Produtos utilizados no preparo de nutrições parenterais (Tabela 9).....	50
3.1.6 Equipamentos.....	51
3.2 Métodos.....	52
3.2.1 Verificação do precipitado de fosfato de cálcio.....	52
3.2.1.1 Preparo de formulações de nutrições parenterais conforme Tabela 11.....	52
3.2.1.2 Determinação do pH de cada formulação	53
3.2.1.3 Verificação macroscópica.....	53
3.2.1.4 Verificação microscópica.....	53
3.2.1.5 Imagens fotográficas.....	53
3.2.2 Avaliação do glicerofosfato de sódio.....	54
3.2.2.1 Verificação das características físicas do produto.....	54
3.2.2.2 Determinação do teor de glicerofosfato de sódio.....	54
3.2.2.3 Determinação de impurezas.....	54
3.2.3 Preparo da solução concentrada de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL (21,6% p/v).....	54
3.2.4 Avaliação da solução concentrada de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL.....	55
3.2.4.1 Determinação do teor de glicerofosfato de sódio.....	55
3.2.4.2 Determinação do teor de fósforo	55
3.2.4.3 Determinação do teor de fósforo inorgânico.....	55
3.2.4.4 Determinação do teor de sódio	55
3.2.4.5 Determinação da osmolaridade	55
3.2.4.6 Determinação do pH	56
3.2.5 Filtração da solução após a avaliação	56
3.2.6 Verificação macroscópica após a filtração.....	56
3.2.7 Envase da solução após a filtração.....	56

3.2.8 Esterilização da solução após o envase.....	56
3.2.9 Avaliação da solução após a esterilização.....	57
3.2.10 Avaliação da esterilidade e da ausência de pirogênio da solução esterilizada.....	57
3.2.11 Estudo da estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio após armazenamento.....	57
3.2.12 Avaliação da compatibilidade entre fósforo e cálcio.....	58
3.2.12.1 Utilizando-se solução de fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL com solução de gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL).....	58
3.2.12.2 Utilizando-se solução de fosfato a 2 mEq/mL (1,12 mmol/mL de fósforo) com solução de gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL).....	58
3.2.12.3 Utilizando-se a solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL com solução gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL).....	58
3.2.13 Preparo de nutrições parenterais para uso pediátrico.....	58
3.2.13.1 Determinação do pH imediatamente após o preparo.....	61
3.2.13.2 Avaliação macroscópica após mantidas nas condições 1, 2, 3, 4 e 5.....	61
3.2.14 Preparo de nutrições parenterais para uso em adultos.....	61
3.2.14.1 Determinação do pH imediatamente após o preparo.....	64
3.2.14.2 Avaliação macroscópica após mantidas nas condições 1, 2, 3, 4 e 5.....	64
3.2.15 Preparo de nutrições parenterais para uso pediátrico e para adultos padronizadas no HCFMRP-USP contendo 4 mmol/100 mL de fósforo utilizando-se como fonte a solução de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL e 3,712 mmol/100 mL de cálcio utilizando-se como fonte a solução de gluconato de cálcio a 10% p/v.....	64
4 RESULTADOS.....	66
4.1 Determinação do pH de cada formulação baseada em nutrições parenterais P4 e A1 padronizadas no HCFMRP-USP (Tabela 18).....	67
4.2 Verificação macroscópica das nutrições parenterais com e sem emulsão lipídica (Figura 1).....	68
4.3 Verificação microscópica de hemácias e de fosfato de cálcio amorfo e em forma de cristais do frasco 3 (Figura 2).....	69
4.4 Verificação microscópica de hemácias, emulsão lipídica e precipitado de fosfato de cálcio amorfo (Figura 3).....	70
4.5 Avaliação do glicerofosfato de sódio (Tabela 19).....	71

4.6 Avaliação da solução de glicerofosfato de sódio antes e após esterilização (Tabela 20)	71
4.7 Avaliação da estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio (Tabela 21).....	72
4.8 Avaliação da compatibilidade entre fósforo e cálcio (Tabelas 22, 23 e 24).....	73
4.9 Determinação do pH de nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP contendo diferentes quantidades de glicerofosfato de sódio ou de fosfato monobásico de potássio (Tabela 25)	76
4.10 Verificação do precipitado de fosfato de cálcio em nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP contendo glicerofosfato de sódio ou fosfato monobásico de potássio, após mantidas em diferentes condições (Tabelas 26 e 27)	77
4.11 Determinação do pH de nutrições parenterais para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP contendo diferentes quantidades de glicerofosfato de sódio ou de mistura de fosfato mono e dibásico de potássio (Tabela 28).....	79
4.12 Verificação de precipitado de cálcio em nutrições parenterais para uso em adultos contendo glicerofosfato de sódio ou mistura de fosfatos mono e dibásico após mantidas em diferentes condições (Tabelas 29 e 30)	80
4.13 Determinação do pH das nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio (Tabela 31).....	81
4.14 Avaliação das nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio (Tabelas 32, 33 e 34).....	82
5 DISCUSSÃO	84
6 CONCLUSÕES	95
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
8 ANEXOS	118

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Verificação macroscópica das nutrições parenterais com e sem emulsão lipídica.....	...68
Figura 2- Verificação microscópica de hemácias e de fosfato de cálcio amorfo e em forma de cristais do frasco 3.....	...69
Figura 3- Verificação microscópica de hemácias, emulsão lipídica e precipitado de fosfato de cálcio amorfo.....	...70

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

µm	Micrometro
ADP	Adenosina difosfato
AJ a AT	Nutrições parenterais para uso em adultos padronizadas com acréscimo de diferentes quantidades de mistura de fosfatos a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL), de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e de gluconato de cálcio a 10% p/v
AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
BPANP	Boas Práticas de Administração de Nutrições Parenterais
BPPNP	Boas Práticas de Preparação de Nutrições Parenterais
C	Carbono
Ca	Cálcio
dL	Decilitro
DPG	Difosfoglicerato
FD	Fosfato dibásico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMP	Fosfato monobásico de potássio
g	Grama, aceleração da gravidade
GC	Gluconato de cálcio
GFS	Glicerofosfato de sódio
GTP	Glicose trifosfato
H	Hidrogênio
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Kcal	Quilocaloria
Kg	Quilograma
L	Litro
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
Min	Minuto
mL	Mililitro

mmol	Milimol
mmol/L	Milimol/litro
mOsmol	Miliosmol
mOsmol/L	Miliosmol/litro
Na	Sódio
nm	Nanômetro
NP	Nutrição parenteral
NPA	Nutrição parenteral para adultos
NPP	Nutrição parenteral pediátrica
O	Oxigênio
°C	Graus Celsius
P	Fósforo
P/V	Peso por volume
PA a P1	Nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas com acréscimo de diferentes quantidades de fosfato monobásico de potássio a 1mmol/mL, de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e de gluconato de cálcio a 10% p/v
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Partes por milhão
pt	Precipitado
qsp	Quantidade suficiente para
RDA	<i>“Recommended Dietary Allowances”</i>
SAI	Serviço de Atividades Industriais da Divisão de Assistência Farmacêutica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
SP	Sem precipitação
TCC	Triglicéride de cadeia curta
TCL	Triglicéride de cadeia longa
TCM	Triglicéride de cadeia média
Temp	Temperatura
Tp	Tempo em Horas
UNAERP	Universidade da Associação de Ensino de Ribeirão Preto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Recomendações diárias de calorias não protéicas em pacientes pediátricos.....	...23
Tabela 2-	Recomendações diárias de água em pacientes pediátricos em função do peso corporal	...28
Tabela 3-	Doses diárias recomendadas de multivitaminas* em pacientes pediátricos ..	...30
Tabela 4-	Recomendações de eletrólitos e minerais em pacientes pediátricos	...31
Tabela 5-	Recomendações diárias de elementos traços em pacientes pediátricos	...32
Tabela 6-	Valores normais da calcemia (em mg/L) conforme a idade e o sexo	...35
Tabela 7-	Variação da fosfatemia em crianças	...37
Tabela 8-	Valores normais da fosfatemia segundo a idade e o sexo	...38
Tabela 9-	Produtos utilizados no preparo de nutrições parenterais	...50
Tabela 10-	Equipamentos utilizados no preparo e avaliação das soluções e das nutrições parenterais.....	...51
Tabela 11-	Composição de nutrições parenterais baseadas em formulações P4 e A1 padronizadas no HCFMRP-USP.....	...52
Tabela 12-	Composição de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP em volume dos componentes.....	...59
Tabela 13-	Composição de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP em quantidade de cada componente.....	...60
Tabela 14-	Composição de nutrições parenterais para uso em adultos padronizada no HCFMRP-USP.....	...62
Tabela 15-	Composição de nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP para adultos em quantidades	...63
Tabela 16-	Esquema utilizado para avaliação macroscópica e microscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico com emulsão lipídica padronizada no HCFMRP-USP, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.....	...65

Tabela 17-	Esquema utilizado para avaliação macroscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico e para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP, sem emulsão lipídica, contendo 4 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.....	...66
Tabela 18-	pH de diferentes formulações de nutrições parenterais conforme Tabela 11.	...67
Tabela 19-	Resultados obtidos na avaliação do glicerofosfato de sódio ($C_3H_7Na_2O_6P.5,5H_2O$) de acordo com a Farmacopéia Brasileira II	...71
Tabela 20-	Resultados obtidos na avaliação da solução de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL antes e após esterilização.....	...71
Tabela 21-	Resultados obtidos na avaliação da estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL, após armazenadas em diferentes tempos e temperaturas	...72
Tabela 22-	Resultados obtidos na avaliação da mistura contendo glicerofosfato de sódio (G.F.S.) a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio (G.C.) 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes proporções, mantidas à temperatura ambiente.....	...73
Tabela 23-	Resultados obtidos na avaliação da mistura contendo fosfatos monobásico de potássio (F.M.P.) a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio (G.C.) 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes proporções, mantidas à temperatura ambiente.....	...74
Tabela 24-	Resultados obtidos na avaliação da mistura contendo fosfatos mono e dibásico (F.M.D.) a 0,02 mEq/mL (fósforo a 0,0112 mmol/mL) e gluconato de cálcio (G.C.) a 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes proporções, mantidas à temperatura ambiente.....	...75
Tabela 25-	Valores de pH determinados imediatamente após a adição de glicerofosfato de sódio (G.F.S.) a 1 mmol/mL, de fosfato monobásico de potássio (F.M.P.) a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio (G.C.) a 10% p/v em diferentes quantidades, em volume final de 100mL de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP.....	...76

Tabela 26-	Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso pediátrico contendo fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio 10% p/v (0,232 mmol/mL) em quantidades equivalentes as da Tabela 25.....	...77
Tabela 27-	Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso pediátrico contendo glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio 10% p/v (0,232 mmol/mL) em quantidades equivalentes a Tabela 25.....	...78
Tabela 28-	Valores de pH determinados imediatamente após a adição de glicerofosfato de sódio (G.F.S.) a 1 mmol/mL, fosfatos mono e dibásicos (F.M.D.) a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL) e gluconato de cálcio (G.C.) a 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes quantidades em volume final de 100 mL de nutrições parenterais para uso em adultos padronizadas (1 a 4) no HCFMRP-USP.....	...79
Tabela 29-	Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso em adultos contendo a mistura de fosfatos a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL) e gluconato de cálcio 10% p/v em quantidades equivalentes as da Tabela 28.....	...80
Tabela 30-	Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso em adultos contendo glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio 10% p/v em quantidades equivalentes as da Tabela 28.....	...80
Tabela 31-	pH de nutrições parenterais para uso pediátrico com emulsão lipídica e para adulto sem emulsão lipídica padronizadas no HCFMRP-USP após adição de 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fonte glicerofosfato de sódio e gluconato de cálcio respectivamente.....	...81
Tabela 32-	Avaliação macroscópica e microscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico com emulsão lipídica padronizada no HCFMRP-USP, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.....	...82

Tabela 33- Avaliação macroscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP, sem emulsão lipídica, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e gluconato de cálcio respectivamente.....	...82
Tabela 34- Avaliação macroscópica de cada nutrição parenteral para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP, sem emulsão lipídica, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo a 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes glicerofosfato de sódio e gluconato de cálcio respectivamente.....	...83

RESUMO

SAKAMOTO, L. M. **Estudo *In Vitro* da compatibilidade entre cálcio e fósforo em nutrições parenterais, utilizando-se gluconato de cálcio e glicerofosfato de sódio.** 2000 133F. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2000.

Uma solução de glicerofosfato de sódio, estéril e apirrogênica para administração intravenosa, não disponível comercialmente no Brasil, foi desenvolvida e adicionada às nutrições parenterais padronizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, com o objetivo de fornecer fósforo juntamente com o cálcio. Essas nutrições parenterais foram preparadas adicionando-se 4 mmol/dL de fósforo e 3,712 mmol/dL de cálcio, utilizando-se como fonte as soluções de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio a 10%(p/v), respectivamente, e mantidas à temperatura de $5\pm3^{\circ}\text{C}$ por 0, 6, 12 e 24 horas, seguidas de 24 horas à temperatura ambiente ($24\pm3^{\circ}\text{C}$) e posteriormente avaliadas microscopicamente, quando preparadas com emulsão lipídica, com aumento de 400 vezes, e macroscopicamente após centrifugação a 6390 g. As preparações sem emulsão lipídica foram avaliadas macroscopicamente nas mesmas condições e também após a manutenção em temperaturas de $5\pm3^{\circ}\text{C}$, $24\pm3^{\circ}\text{C}$ e 37°C , durante 96 horas. Em nenhuma formulação, contendo ou não emulsão lipídica, foi verificada a presença do precipitado de fosfato de cálcio. Conclusão: O glicerofosfato de sódio, quando adicionado às nutrições parenterais juntamente com o gluconato de cálcio em quantidades e nas condições avaliadas, não apresentou incompatibilidade *in vitro*.

Palavras-chave: Gluconato de cálcio, Glicerofosfatos, Nutrição parenteral, Fósforo cálcio.

SUMMARY

SAKAMOTO, L. M. ***In Vitro* study of the compatibility between calcium and phosphorus in parenteral nutrition formulations using calcium gluconate and sodium glycerophosphate.** 2000 153f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2000.

A sterile and apyrogenic sodium glycerophosphate solution for intravenous administration, not commercially available in Brazil, was developed and added to standard parenteral nutrition formulations used at the University Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, in order to supply phosphorus together with calcium. These parenteral nutrition formulations were prepared by adding 4 mmol/dL phosphorus and 3.712 mmol/dL calcium using as sources solutions of 1 mmol/mL glycerophosphate and 10% calcium gluconate (w/v) and kept at a temperature ($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$) for 0, 6, 12 and 24 hours, followed by 24 hours at room temperature of $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$. The formulations were then evaluated microscopically, at 400 X magnification, when prepared with a lipid emulsion, and macroscopically after centrifugation at 6390 g. The preparations without a lipid emulsion were evaluated macroscopically under the same conditions and also after being kept at temperatures of $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$ and 37°C for 96 hours. No calcium phosphate precipitates were observed in any formulation containing or not a lipid emulsion. We conclude that sodium glycerophosphate, when added to parenteral nutrition formulations together with calcium gluconate in the amounts and under the conditions tested here did not present *in vitro* incompatibility.

Keywords: Cálcium gluconate, Glycerophosphates, Parenteral nutrition, Cálcium phosphate.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Suporte nutricional

O suporte nutricional é o procedimento médico que inclui a avaliação do estado nutricional do paciente, administração total ou parcial dos nutrientes por via endovenosa (nutrição parenteral) ou de dietas líquidas com formulações conhecidas, por via oral ou por sondas posicionadas no trato gastrointestinal (nutrição enteral) (ROMBEAU & CALDWELL, 1990).

A utilização das vias oral ou enteral dependerá fundamentalmente do grau de comprometimento do trato gastrointestinal e deverá ser utilizada preferencialmente por se constituir a via fisiológica natural, apresentar baixo risco de contaminação e baixo custo quando comparada à via parenteral. Essa via deverá ser utilizada, quando a alimentação por via oral ou enteral não for possível, for indesejável ou quando a absorção dos nutrientes for incompleta ou insuficiente (TANNURI & TELLES JR., 1994).

A nutrição enteral foi regulamentada pela Portaria nº 337/99 e definida como: *Alimento para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou * (Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Enteral) via oral, industrializada ou não, utilizada exclusiva ou parcialmente para substituir ou complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidade nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas* (BRASIL, 1998b).

A nutrição parenteral foi regulamentada pela Portaria nº 272/98 e definida como: *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, 1998a).

As nutrições parenterais são preparações extemporâneas, devem ser mantidas à temperaturas entre $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante o armazenamento e/ou transporte por um período máximo de 24 horas em recipientes apropriados. A administração pode ser realizada com ou sem o auxílio de bombas de infusão à temperatura ambiente (BRASIL, 1998a). Podem ser padronizadas ou individualizadas (Anexo A). As padronizadas apresentam composições

previamente definidas e, como vantagens, o custo menor e a estabilidade previamente avaliada (MARCHINI et al., 1998), porém, em muitas situações, não permitem atender todas as necessidades individualizadas, enquanto as individuais, o inverso.

Para a escolha da via intravenosa adequada deve-se avaliar as osmolaridades das mesmas e evitar a ocorrência de flebite durante a administração das nutrições parenterais. Preparações com osmolaridades elevadas devem ser infundidas com o auxílio de cateter, por via central: veias de grandes calibres como a jugular interna e a subclávia que chegam diretamente ao átrio e permitem rápida diluição. Em geral, preparações com osmolaridades menores que 900 mOsmol/L podem ser infundidas por via periférica: veias de pequenos calibres como aquelas das mãos ou do antebraço (FOX & KRASNA, 1973; IKEDA & SUITA, 1977; ISAACS et al., 1977; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985; KUWAHARA et al., 1996).

Por serem constituídas de diferentes componentes e serem administradas por via intravenosa as nutrições parenterais apresentam inúmeros problemas relacionados à preparação e à administração, portanto, torna-se necessária a avaliação em particular de cada formulação, a relação com o paciente e o estabelecimento dos cuidados a serem observados para a instalação e a manutenção. Nesse sentido a Portaria nº 272 (BRASIL, 1998a) torna obrigatória a constituição de equipe multidisciplinar composta por profissionais médicos, farmacêuticos, enfermeiros e nutricionistas com as respectivas atribuições para a monitorização constante dos pacientes recebendo nutrição parenteral.

As nutrições parenterais devem ser formuladas a partir do conhecimento das funções de cada constituinte e das necessidades específicas de cada paciente para se evitar a deficiência ou sobrecarga (ROMBEAU & CALDWELL, 1990).

1.2 Histórico do suporte nutricional parenteral

O início da infusão intravenosa de nutrientes ocorreu quando DUDRICK et al. (1968) demonstraram o crescimento e o desenvolvimento normal em filhotes de cães e em crianças, infundindo soluções hiperosmolares contendo glicose, hidrolisado de caseína, minerais e vitaminas por meio de veia central (subclávia) e que a vida humana pode ser

mantida com o uso de alimentação somente por via intravenosa em crianças, sem o trato gastrointestinal funcionando, por meio de cateter venoso central.

Em 1972, ocorreu grande avanço quando foi introduzida com sucesso, na França, a administração da emulsão lipídica misturada aos demais componentes da nutrição parenteral (SOLASSOL et al., 1974), conhecida atualmente como mistura 3 em 1 ou em sistema lipídico.

Em 1983, reconhecendo a importância da administração da mistura 3 em 1 o Food and Drug Administration aprovou o seu uso (DRISCOLL et al., 1986).

O Food and Drug Administration recomenda o uso de filtros, durante a administração da nutrição parenteral, com poros de 0,22 μm , quando em solução, e de 1,2 μm quando em emulsão ou alternativamente de 1,2 μm para ambas, para reter partículas que possam causar microembolias (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.FDA, 1994; MIRTALLO et al., 1998).

1.3 Indicações de suporte nutricional

Para a indicação de nutrição parenteral, deve-se avaliar o estado nutricional e as necessidades dos pacientes. A composição da nutrição parenteral deve estar relacionada à doença que o paciente apresenta e às condições inadequadas do tubo digestivo.

Pacientes nefropatas: apresentam diminuição da excreção de água e elevação dos níveis de uréia, creatinina, magnésio, fósforo e potássio no sangue. Apresentam baixas concentrações de triptofano e elevadas concentrações dos aminoácidos cisteína, citrulina e 3-metil-histidina, devem receber nutrição parenteral contendo apenas os aminoácidos essenciais como fonte de nitrogênio (TOBACK, 1977).

Pacientes hepatopatas: devido a alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas, a maioria dos pacientes apresenta intenso catabolismo e são desnutridos, sendo a desnutrição proporcional ao comprometimento hepático. Apresentam acúmulo de amônia (hiperamonemia), de ácido graxo de cadeia curta e de aminoácidos de cadeia aromática. A proteína é o componente crítico da dieta pela possibilidade de originar encefalopatia hepática, quando ocorre diminuição dos aminoácidos de cadeia ramificada

(valina, leucina e isoleucina) e aumento dos aminoácidos de cadeia aromática (fenilalanina, tirosina e triptofano) que dão origem aos falsos neurotransmissores feniletamonamina, oltopamina e serotonina, respectivamente. Devem receber nutrições parenterais contendo soluções de aminoácidos enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada, que diminuem a liberação de aminoácidos aromáticos do músculo, o hipercatabolismo, e aumentam a competição entre os aminoácidos de cadeia ramificada e os aminoácidos aromáticos na barreira hemoliquórica, favorecendo a normalização dos níveis de dopamina e de norepinefrina no cérebro. Os aminoácidos de cadeias ramificadas apresentam efeito anticatabólico nas hepatopatias por serem utilizados como substrato para a produção de energia no músculo (FELIG, 1973; GELFAND et al., 1979; CERRA et al., 1985).

Pacientes em estados catabólicos (traumas, sépsis, queimaduras e grandes cirurgias): apresentam aumento de proteólise do músculo esquelético, consumo elevado de energia, intenso metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina) e, devido à diminuição da oxidação de substratos energéticos não protéicos, devem receber nutrição parenteral enriquecida com esses aminoácidos (FELIG, 1973; GELFAND et al., 1979; CERRA et al., 1985).

Pacientes desnutridos: genericamente desnutrição é o estado mórbido que se instala devido à deficiência de um ou mais nutrientes essenciais. Ocorrem alterações na composição corpórea, redução da massa de todos os órgãos, hipoproteinemia, atrofia tubular dos rins, acidose metabólica, etc. Pacientes desnutridos apresentam alta taxa de mortalidade pós-operatória, diminuição da resposta imune, perda da massa muscular e resposta insatisfatória ao tratamento. Devem receber nutrição parenteral para restabelecer o estado nutricional.

Fístulas digestivas: ocorrem após cirurgias realizadas no trato gastrointestinal. Provocam desnutrição e alto índice de mortalidade. Nessas situações a instalação de nutrição parenteral favorece o fechamento espontâneo e melhora o quadro (MACFADYEN JR. et al., 1973; ROMBEAU & ROLANDELLI, 1987).

Doenças inflamatórias intestinais: ocorre rápida perda de peso devido à diarreia, redução da ingestão oral e má absorção, levando à desnutrição severa em curto período de tempo, à anemia, ao distúrbio hidroeletrólítico e ao retardo no desenvolvimento da criança (ROMBEAU & ROLANDELLI, 1987).

Síndrome do intestino curto: ocorre em função de ressecções extensas do intestino delgado levando à desnutrição, devido à redução na absorção e diarreia intensa em razão de um trânsito rápido. A nutrição parenteral é fundamental nos primeiros meses para preservar o

estado nutricional até que ocorra a adaptação completa em muitos pacientes (TILSON, 1980; ROMBEAU & ROLANDELLI, 1987).

Insuficiência respiratória: é caracterizada pelo comprometimento da permuta gasosa nos pulmões, resultando no fornecimento insuficiente de oxigênio aos tecidos orgânicos e acúmulo de CO₂. A instalação da nutrição parenteral deve ser realizada evitando-se a elevação do quociente respiratório acima de 1, pois, para eliminar o excesso de CO₂, há necessidade de se aumentar a frequência respiratória, muitas vezes impossível na insuficiência respiratória. A redução da produção de CO₂ é observada quando ocorre a substituição de parte da glicose por lipídios como fonte calórica. Em pacientes desnutridos, os músculos respiratórios são catabolizados, levando à insuficiência respiratória (ASKANAZI et al., 1980b).

Pacientes pediátricos (recém nascidos – a termo): apresentam hipermetabolismo, alto consumo energético e necessitam de nutrientes para a manutenção das funções metabólicas e para o crescimento. Para o recém nascido é recomendada uma quantidade total de aminoácidos de 3,1 g/kg/dia sendo o ideal a proporção de 1:1 de aminoácidos essenciais e não essenciais. É indicada a nutrição parenteral em períodos pré ou pós-operatório, em crianças portadoras de anomalias congênitas do tubo digestivo, de enterite necrotizante e de fístulas digestivas.

Prematuros (pré-termo): são pacientes com idade gestacional menor que 37 semanas (DIMMICK & KALOUSEK, 1992; NELSON, 1997) que apresentam elevada taxa metabólica (GUYTON & HALL, 1996) e, portanto, necessitam de elevadas quantidades de nutrientes e de energia (TANNURI & TELLES JR., 1994; NELSON, 1997).

Apresentam imaturidade dos órgãos como rins, fígado e pulmões e, como conseqüência, o funcionamento inadequado dos sistemas relacionados a eles (GUYTON & HALL, 1996; NELSON, 1997) além da incapacidade de absorção pelo sistema gastrintestinal.

Quando são alimentados pelo leite materno, ocorre a hipomineralização óssea devido à baixa quantidade de cálcio e fósforo presentes (MINTON et al., 1979; ROWE et al., 1979; SAGY et al., 1980, ATKINSON, 1983; GILES et al., 1987; KULKARNI et al., 1980; CALLENBACH et al., 1981), resultando em hipofosfatemia e hipercalcúria (ROWE et al., 1984; SCHANLER et al., 1985). A suplementação do leite materno com cálcio e fósforo não aumenta a biodisponibilidade e a retenção de ambos (SCHANLER & ABRAMS, 1995), devido à dificuldade em absorver o cálcio, o prematuro pode desenvolver o raquitismo (GUYTON & HALL, 1996). Deve, portanto, na maioria dos casos, receber nutrição parenteral.

Os aspectos acima relacionados somados às rápidas mudanças fisiológicas no prematuro, torna a indicação e a administração da nutrição parenteral mais complicada que em outros pacientes.

1.4 Constituintes da nutrição parenteral

As nutrições parenterais são constituídas de diversos componentes que podem ser resumidamente agrupados em: macronutrientes, micronutrientes e água (ROMBEAU & CALDWELL, 1990), como descritos de maneira resumida, a seguir.

Macronutrientes são as substâncias classificadas como hidratos de carbono, aminoácidos e lipídios utilizadas pelo organismo como substrato energético ou plástico (ROMBEAU & CALDWELL, 1990).

1.4.1 Hidratos de carbono

Os hidratos de carbono são compostos quimicamente constituídos de carbono, oxigênio e hidrogênio, são absorvidos e oxidados pelo organismo humano a CO_2 e H_2O com a finalidade principal de fornecer entre 50 a 70% da energia necessária.

As recomendações calóricas não protéicas em adultos varia de 25-30 Kcal/kg/dia (MIRTALLO et al., 1998) e em crianças varia em função da idade (Tabela 1).

Tabela 1 - Recomendações diárias de calorias não protéicas em pacientes pediátricos (MIRTALLO et al., 1998).

Pacientes Pediátricos	Calorias em Kcal/Kg
Prematuros neonatos	120-140
< 6 meses de idade	90-120
6-12 meses de idade	80-100
1-7 anos de idade	75-90
7-12 anos de idade	60-75
> 12 anos de idade	30-60

Em nutrição parenteral o hidrato de carbono, utilizado como fonte calórica, é a glicose monohidratada que quando oxidada a CO_2 e H_2O fornece 3,75 Kcal/g (TANNURI & TELLES JR., 1994; ROMBEAU & CALDWELL, 1990; SHILS et al., 1999). A glicose é armazenada sob forma de glicogênio no fígado em quantidade de até 15% e na musculatura até 3% em relação ao peso corporal (NELSON, 1997). Na falta da glicose o organismo recorre às proteínas para a obtenção de energia, portanto, ela é poupadora de proteínas (FELIG et al., 1969; SIM et al., 1979).

A glicose é considerada nutriente essencial para o sistema nervoso central, eritrócitos e córtex renal (GUYTON & HALL, 1996). Quando não é fornecida ou quando é fornecida em quantidades inferiores às necessidades, pode ocorrer hipoglicemia e, como consequência, resultar em danos ao cérebro ou morte (BROWN et al., 1986; BROWN & WALLIS, 1963).

As quantidades de glicose a serem fornecidas diariamente aos pacientes estão relacionadas com a idade, a via de administração e a doença.

Em prematuros e neonatos o limite máximo a ser infundido varia de 4,8 mg/kg/min (SAUER et al., 1984) a 6,0 mg/kg/min (DWECK & CASSADY, 1974). A infusão de quantidade superior a 6,6 mg/kg/min eleva a frequência de hiperglicemia (DWECK & CASSADY, 1974). Em adultos o limite máximo é de 4,0 mg/kg/min (WOLFE et al., 1979). Em paciente diabéticos a glicose deve ser substituída parcialmente por outra fonte calórica não glicogênica (MACMAHON et al., 1989b; TANNURI & TELLES JR., 1994; SHILS et al., 1999).

Quando contém apenas a glicose como fonte energética não protéica, a nutrição parenteral é conhecida como mistura 2 em 1, ou em sistema glicídico, quando se adiciona emulsão lipídica como mistura 3 em 1 ou em sistema lipídico (BUCHMAN & KLISH, 1998).

Para atender às necessidades calóricas habituais dos pacientes com elevado gasto energético, utilizando-se o sistema glicídico, exige-se a infusão de elevadas quantidades de glicose em soluções concentradas que podem resultar em acidose metabólica e elevação do quociente respiratório (ASKANAZI et al., 1980a, b; TANNURI & TELLES JR., 1994), em hiperglicemia com a perda excessiva de água devido à diurese osmótica (DWECK & CASSADY, 1974), em coma hiperosmótico (Wyrich *apud* HULL, 1974) ou em morte (FDA, 1994).

As concentrações recomendadas de glicose em nutrições parenterais variam de aproximadamente 20% p/v em adultos e de 15 a 18% p/v em prematuros quando

administradas por via central e abaixo de 10% p/v quando por via periférica (BUCHMAN & KLISH, 1998).

Comercialmente as soluções de glicose para uso intravenoso estão disponíveis em concentrações que variam de 5% p/v a 50% p/v e apresentam pH entre 3,5 – 5,0.

1.4.2 Aminoácidos

São ácidos orgânicos α -aminados que ao se combinarem por meio de ligações peptídicas formam proteínas. Dos 20 aminoácidos necessários à síntese protéica, são considerados essenciais em adultos: fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofano e valina e, na criança, a arginina e a histidina também são consideradas essenciais (TANNURI & TELLES JR., 1994; NELSON, 1997).

Além desses aminoácidos, em neonatos são considerados essenciais a histidina. A arginina é necessária para a utilização de outros aminoácidos, reduzindo significativamente a incidência de hiperamonemia (HEIRD et al., 1972).

Quando são utilizados como fonte calórica fornecem 4,3 Kcal/g, porém só devem ser fornecidos para a síntese protéica ou síntese de moléculas com nitrogênio e não como fonte de energia. Devem ser administrados, portanto, junto com outra fonte calórica (TANNURI & TELLES JR., 1994). Quando são infundidos juntamente com a glicose ou lipídios propiciam um balanço positivo de nitrogênio (ANDERSON et al., 1979; RUBECZ et al., 1981).

Verifica-se o estado do paciente por meio do balanço nitrogenado: relação entre a quantidade de nitrogênio fornecida pelos aminoácidos e a excretada (positivo quando a quantidade ingerida for maior, negativo quando for menor e em equilíbrio quando forem iguais). Pacientes em estados catabólicos apresentam o balanço nitrogenado negativo devido à degradação das proteínas, cujo conteúdo nitrogenado é de aproximadamente 16%. Pacientes em estados anabólicos apresentam o balanço nitrogenado positivo devido à utilização dos aminoácidos na síntese (DUKE JR. et al., 1970; RUTTEN et al., 1975).

As quantidades de aminoácidos recomendadas aos pacientes estão baseadas nas necessidades diárias de proteínas em função da idade. Em prematuros estima-se de 2,3g a 3,0g/d (ZIEGLER et al., 1976), em neonatos nascidos a termo entre 2,5 e 3,5g/kg/d (MIRTALLO et al., 1998), em crianças 2,5g/kg/d (SHAW, 1973), em adolescentes 0,8 a

2,0g/kg/d e em adultos 0,8 a 1,0g/kg/d (MIRTALLO et al., 1998). A administração de quantidades superiores às recomendadas pode provocar ocorrência de hiperamonemia e acidose metabólica (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985).

Comercialmente os aminoácidos estão disponíveis em forma de soluções, cujas concentrações variam entre 6,9 a 10% p/v, em pH que varia entre 5,5 e 7,0 (Anexo B). Constituem-se em sistema tampão e quando são misturadas com as soluções de glicose elevam o pH dessas (EGGERT et al., 1982). Existem composições específicas para pacientes hepatopatas (não apresentam os aminoácidos aromáticos: fenilalamina, tirosina e triptofano) e para nefropatas (apresentam apenas os aminoácidos essenciais e a histidina).

Quando os aminoácidos são misturados à glicose em solução, não devem ser armazenados por longos períodos à temperatura ambiente devido à reação de Maillard (FISCHER, 1978) que ocorre entre o grupamento hidroxil da glicose e o amino dos aminoácidos (MERCK INDEX, 1996). Soluções preparadas com concentrações máximas usuais de glicose e aminoácidos (4,25% p/v de aminoácidos e 25% p/v de glicose) mantêm-se estáveis por 2 semanas quando armazenadas a 4°C ou à temperatura ambiente (JURGENS JR. et al., 1981).

1.4.3 Lipídios

Cerca de 98% dos lipídios naturais são triglicerídios que são ésteres de ácidos graxos com glicerol (NELSON, 1997). São classificados de acordo com o tamanho da cadeia do ácido graxo em triglicérides de cadeia curta (TCC) quando apresentam até 6 carbonos, de cadeia média (TCM) quando apresentam de 7 a 12 carbonos e de cadeia longo (TCL) quando apresentam mais de 12 carbonos. No organismo são hidrolisados a ácidos graxos e glicerol ou armazenados no tecido adiposo (DAWES et al., 1986; COTTER et al., 1987).

Por apresentarem alta concentração energética (9,3 Kcal/g) possibilitam o fornecimento de quantidade de calorias maior em menor volume de água que qualquer outro nutriente (FISCHER, 1978; ASKANAZI et al, 1981). Possibilitam a substituição de parte da glicose, utilizada como fonte de energia, permitindo melhor controle da glicemia (PALUZZI & MEGUID, 1987; WATANABE et al., 1995), do fornecimento de líquidos e do quociente respiratório.

Além de fornecer energia ao organismo pode se destacar outras funções dos lipídios: manutenção da cútis e da integridade da membrana celular, reguladores do metabolismo do colesterol, são precursores das prostaglandinas (FISCHER, 1978) e atuam como transportadores de vitaminas lipossolúveis.

São fontes dos ácidos graxos essenciais insaturados linoléico e linolênico (ZOHRAB et al., 1973), e são preparados na forma de emulsão óleo/água para serem administrados por via intravenosa (FISCHER, 1978).

As emulsões lipídicas disponíveis comercialmente apresentam concentrações de 10 e 20% p/v (Anexo C), são compostas de óleo de soja (fonte de ácidos graxos essenciais insaturados: linoléico e linolênico), triglicérides de cadeia média e/ou de cadeia longa, fosfatídios de ovo (agentes emulsificantes), glicerol (isotonizante) e água. A mistura de TCL com TCM é mais rapidamente utilizada (JEEVANANDAM et al., 1995), melhora o balanço nitrogenado (DENNISON et al., 1988) e reduz a concentração do colesterol no plasma (LIMA et al., 1988) quando comparada com a infusão apenas de TCL. Apresentam de acordo com os fabricantes pH entre 6,5 e 9,0, osmolaridade entre 340 e 380 mOsmol/L e gotículas de gordura com tamanho médio de 0,45 μ m.

A distribuição padrão de calorias não protéica recomendada é de 70 a 85% de carboidratos e 15 a 30% de gordura (MIRTALLO et al. 1998). PALUZZI & MEGUID (1987) verificaram que a substituição de 30% de calorias da glicose por calorias de lipídios em nutrição parenteral não provoca alteração no balanço nitrogenado, nos níveis de albumina e de uréia no sangue e no peso dos pacientes.

Para se evitar a hiperlipidemia em prematuros a infusão de lipídios não deve exceder a 0,25 g/kg/dia e deve ser aumentada paulatinamente até 2,0 a 3,0 g/kg/dia (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985). Em adultos a dose diária total não deve exceder a 2,5 g/kg/dia (CERRA, 1986).

O uso de emulsão lipídica deve ser evitado em presença de hiperlipidemia, pois pode interferir na difusão gasosa pulmonar (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985), em doenças hepáticas e em doenças pulmonares (FISCHER, 1978).

1.4.4 Água

A água é uma substância química composta de hidrogênio e oxigênio, constitui-se no solvente para as transformações metabólicas; no agente da digestão, absorção, circulação e excreção, no meio de transporte para os nutrientes e todas as substâncias corpóreas além de auxiliar na manutenção do equilíbrio eletrolítico.

No organismo humano, de acordo com a idade, a água está presente em diferentes porcentagens em relação ao peso. Em prematuros representa 81%, em recém-nascidos a termo 72%, em crianças com 1 ano 58% e em adultos 54,3% (ZIEGLER et al., 1976).

As necessidades diárias de água para a manutenção do equilíbrio hídrico variam de acordo com a idade, com o metabolismo, com a presença da febre, com a temperatura ambiente e com a desidratação provocada por vômitos e diarreia.

Em nutrição parenteral a água é fornecida juntamente com os nutrientes em quantidades baseadas nas necessidades diárias, em adultos com idade entre 20 e 55 anos a necessidade diária em condições normais é de 35 mL/kg de peso, em crianças varia em função do peso corporal (Tabela 2).

Tabela 2 - Recomendações diárias de água em pacientes pediátricos em função do peso corporal (MIRTALLO et al., 1998).

Peso corporal	Quantidade em mL/Kg de peso corporal
< 1.500g	130 – 150
1.500 – 2.000g	110 – 130
2,5 – 10 kg	100
> 10 Kg – 20 kg	1.000 mL para 10 kg + 50 mL/kg acima de 10 kg
> 20 kg	1.500 mL para 20 kg + 20 mL/kg acima de 20 kg

1.4.5 Vitaminas

São compostos orgânicos essenciais para a manutenção do metabolismo e das funções fisiológicas entre as quais destacamos o crescimento esquelético, a mineralização

óssea, a ação antioxidante, a coagulação sanguínea, a metabolização de glicídeos, protídeos e lipídios, as respostas imunológicas, a síntese de bases nucleícas, a síntese de colágeno, a síntese de hormônios. A deficiência provoca doenças de carência enquanto o excesso pode provocar efeitos tóxicos. São classificadas quanto à solubilidade em lipossolúveis: retinol (A); calciferol (D); tocoferol (E); fitomenadiona (K1) e, hidrossolúveis: tiamina (B1); riboflavina (B2); niacina (B3); ácido pantotênico (B5); piridoxina (B6); biotina (B7); ácido fólico (B9); cianocobalamina (B12) e ácido ascórbico (C).

As vitaminas são adicionadas às nutrições parenterais em forma de soluções aquosas com exceção a vitamina K. As lipossolúveis podem se acumular no organismo devido a superdosagens e levar à intoxicação, as hidrossolúveis não apresentam toxicidade devido à alta depuração renal e à baixa capacidade de armazenamento (GREENE et al., 1988).

Em razão da instabilidade das vitaminas A, B2, B6 e C não se recomenda a mistura com as nutrições parenterais até que seja feito estudo de estabilidade (GUPTA et al., 1986).

Diversos autores estudaram a estabilidade das vitaminas quando misturadas às nutrições parenterais e observaram alterações nas quantidades do ácido ascórbico, do ácido fólico, da riboflavina, da tiamina e da vitamina A, como exposto de maneira resumida, a seguir.

O ácido ascórbico é oxidado pelo oxigênio presente na nutrição parenteral e a oxidação é catalisada pela presença de íons cobre (ALLWOOD & KEARNEY, 1998) e em condições similares à administração por 24 horas, ocorre a perda de 50% (DAHL et al., 1986). A oxidação é acelerada pela luz (SMITH et al., 1988b) e pelo calor (NORDFJELD et al., 1984).

O ácido fólico apresenta meia vida de 24 horas quando a nutrição parenteral é armazenada a 4°C e protegida da luz e de 2,3 horas a 24°C, sem proteção da luz (NORDFJELD et al., 1984). Em pH abaixo de 7 apresenta baixa solubilidade podendo precipitar (NIEMIEC JR & VANDERWEEN, 1984).

A concentração da riboflavina é significativamente reduzida quando submetida em condições similares à administração da nutrição parenteral, durante a fototerapia por 24 horas à temperatura ambiente (BHATIA et al., 1983). A exposição à luz solar direta durante 8 horas destrói 100% e a exposição indireta destrói 47% de riboflavina 5-fosfato (CHEN et al., 1983). OSTREA JR et al. (1982) verificaram a destruição de 33% quando a nutrição parenteral foi exposta à luz ambiente por 24 horas.

A tiamina é estável por 24 horas quando a nutrição parenteral é armazenada a 4°C (MONTERO et al., 1990), porém, a concentração diminui quando armazenada a 25°C (SMITH et al., 1988b) ou quando em presença de metabissulfito de sódio (ALLWOOD & KEARNEY, 1998; SMITH et al., 1988a).

A vitamina A é perdida devido à destruição parcial quando a nutrição parenteral é exposta à luz (SMITH et al., 1988a; ALLWOOD & KEARNEY, 1998) e em grande parte é perdida devido à absorção e aderência à parede do recipiente plástico constituído de cloreto de polivinil (RIGGLE & BRANDT, 1986; SMITH et al., 1988b). Quando a nutrição parenteral é armazenada em recipiente de vidro a 5°C ou 25°C os níveis de vitamina A não se alteram (SMITH et al., 1988b).

LAVOIE et al. (1997) verificaram que as vitaminas adicionadas às nutrições parenterais são as maiores fontes de peróxidos e que a luz é o fator que mais contribui para sua formação.

Sendo a luz um dos principais fatores que alteram as vitaminas, a proteção contra ela torna-se evidente, principalmente quando o paciente está sendo submetido à fototerapia.

As vitaminas devem ser administradas diariamente em doses que variam em função do peso dos pacientes (Tabela 3) e a omissão em nutrição parenteral por longos períodos resulta em morte (MIRTALLO et al., 1998).

Tabela 3 - Doses diárias recomendadas de multivitaminas* em pacientes pediátricos (MIRTALLO et al. 1998).

Peso kg	Dose (mL)
< 1	1,50
1 – 3	3,25
> 3	5,00

* Formulação de multivitaminas para pacientes pediátricos em 5 mL: A (UI) 2300, D (UI) 400, E (UI) 7, K (µg) 200, C (mg) 80, B1 (mg) 1.2, B2 (mg) 1.4, B3 (mg) 17, B5 (mg) 1, B6 (mg) 1, B12 (µg) 1, Biotina (µg) 20, ácido fólico (µg) 140.

1.4.6 Minerais

São elementos químicos essenciais, atuam regulando os metabolismos enzimáticos, o equilíbrio ácido-base, a transmissão de impulsos neuromusculares e a pressão osmótica. São constituintes de enzimas, hormônios, proteínas e tecidos orgânicos. São classificados frente às quantidades e às funções fisiológicas em eletrólitos responsáveis pelo equilíbrio eletrolítico (sódio, potássio e cloreto); macroelementos presentes em quantidades superiores a 5g no organismo (cálcio, fósforo, magnésio e enxofre); microelementos presentes em quantidades menores que 5g (ferro, zinco, cobre, iodo, cromo, selênio, manganês, molibdênio e níquel) e elementos ultratraços, presentes em diminutas quantidades e cujas funções metabólicas ainda não foram totalmente elucidadas (flúor, cobalto, silício, vanádio, estanho, chumbo, mercúrio, boro, lítio, estrôncio, cádmio e arsênio). Com exceção dos elementos ultratraços e do ferro os minerais são adicionados a nutrições parenterais em forma de soluções aquosas. As necessidades diárias de eletrólitos, minerais e elementos traços em pacientes pediátricos estão relacionados ao peso e à idade (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Recomendações de eletrólitos e minerais em pacientes pediátricos (MIRTALLO et al., 1998).

Eletrólitos/Minerais	Neonatos	Crianças	Adolescentes
Sódio *	2,0 – 5,0	2,0 – 6,0	Individualizado
Cloreto *	1,0 – 5,0	2,0 – 5,0	Individualizado
Potássio *	1,0 – 4,0	2,0 – 3,0	Individualizado
Cálcio *	3,0 – 4,0	1,0 – 2,5	10,0 – 20,0 mEq
Magnésio *	0,3 – 0,5	0,3 – 0,5	10,0 – 30,0 mEq
Fósforo **	1,0 – 2,0	0,5 – 0,1	10,0 – 40,0 mmol

* mEq/kg

** mmol/kg

Tabela 5 - Recomendações diárias de elementos traços em pacientes pediátricos (MIRTALLO et al., 1998).

Elementos	Prematuros	Recém-nascidos	< 5 anos	Adolescentes
traços	µg/kg	µg/kg	µg/kg	
Zinco	400,0	300,0	100,0	2,0 – 5,0 mg
Cobre	20,0	20,0	20,0	200,0 – 500,0µg
Manganês	1,0	1,0	0,2 – 1,0	50,0 – 100,0µg
Cromo	0,2	0,2	0,14 – 0,2	5,0 – 15,0µg
Selênio	2,0 – 3,0	2,0 – 3,0	2,0 – 3,0	30,0 – 40,0µg
Iodo	1,0	1,0	1,0	-

A administração dos minerais é realizada simplesmente adicionando soluções preparadas para uso intravenoso às nutrições parenterais ou administrando-se separadamente.

1.5 Complicações do suporte nutricional

A utilização de nutrição parenteral pode levar a complicações microbiológicas, metabólicas e físicas, entre as quais citamos algumas a seguir.

1.5.1 Complicações microbiológicas

Infecções sistêmicas podem ocorrer, relacionadas à contaminação da nutrição parenteral durante a preparação, o armazenamento e o transporte ou relacionadas à administração. Podem ser evitadas seguindo-se as Boas Práticas de Preparação de Nutrições Parenterais (B.P.P.N.P.) e as Boas Práticas de Administração de Nutrições Parenterais (B.P.A.N.P.) estabelecidas pela Portaria do Ministério da Saúde nº 272 (BRASIL, 1998a).

1.5.2 Complicações metabólicas

1.5.2.1 Hiperglicemia

A hiperglicemia ocorre quando a administração de glicose é excessiva (ZOHRAB et al., 1973) ou em doenças em que a utilização é diminuída (DWECK & CASSADY, 1974).

1.5.2.2 Hipoglicemia

A hipoglicemia ocorre quando se interrompe abruptamente a infusão de glicose, quando se adiciona insulina à nutrição parenteral (BERNARD et al., 1996), quando a quantidade administrada é muito baixa (NELIGAN et al., 1963) ou quando não se administra a glicose (BROWN & WALLIS, 1963).

1.5.2.3 Hiperamonemia

A hiperamonemia ocorre quando da oferta excessiva de aminoácidos, com a conseqüente instalação de acidose metabólica (HEIRD et al., 1972; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985).

1.5.2.4 Acidose metabólica

A acidose metabólica decorrente da hiperamonemia provocada pela sobrecarga de aminoácidos (SHAW, 1973), da sobrecarga de hidratos de carbono (EGGERT et al., 1982) e do baixo pH da nutrição parenteral (CHESSEX et al., 1990).

1.5.2.5 Sobrecarga ou insuficiência de nutrientes

A sobrecarga ou insuficiência de nutrientes como aminoácidos (SHAW, 1973), lipídios (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985), vitaminas (BHATIA et al., 1980; BOWMAN & NGUYEN, 1983) e minerais (FISCHER, 1978; ROMBEAU & CALDWELL, 1990, BUCHMAN & KLISH, 1998).

1.5.2.6 Relacionadas ao cálcio e ao fósforo

Hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia (RICOUR et al., 1975; THE et al., 1983; MILLER et al., 1984; KOO et al., 1987; VILEISIS, 1987).

O cálcio é o mineral mais abundante no organismo e corresponde no adulto cerca de 1,5 a 2% do peso corpóreo total (GUYTON & HALL, 1996). Aproximadamente 98% estão depositados nos ossos, 1% no líquido extracelular e o restante em diversos tecidos, especialmente nos músculos esqueléticos (HENRY, 1989).

Os ossos são constituídos por cerca de 30% de matriz orgânica e 70% de sais cristalinos, principalmente de hidroxiapatita formado pelo cálcio, fósforo e hidroxila.

Inicialmente compostos amorfos como CaHPO_4 e $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ são depositados e posteriormente são parcialmente convertidos em hidroxiapatita. O CaHPO_4 que representa cerca de 0,4 a 1,0% é conhecido como cálcio permutável e funciona como um mecanismo tampão rápido que impede a variação do íon cálcio nos líquidos extracelulares em níveis excessivos ou muito baixos devido ao excesso ou à falta do mesmo (GUYTON & HALL, 1996).

No sangue o cálcio está presente em cerca de 20% nas hemácias e 80% no plasma sob a forma ionizada (47,5%), ligado aos protídeos (46%) e complexado com vários ânions especialmente o fosfato e o citrato (6,5%) (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

A concentração de cálcio no sangue (calcemia) refere-se às concentrações de cálcio no plasma ou no soro e variam de acordo com a idade e o sexo (Tabela 6). Concentrações de cálcio menores que 90 mg/L são consideradas hipocalcemia e concentrações maiores que 105 mg/L são considerados hipercalcemia (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

Tabela 6 - Valores normais da calcemia (em mg/L) conforme a idade e o sexo (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

Idade (anos)	Homens	Mulheres
20	91-102	88-100
30	90-101	88-100
40	90-101	88-100
50	89-100	88-100
60	88-100	88-100
70	88-99	88-100

A distribuição do cálcio entre o osso e o fluido extracelular é controlada pelo hormônio paratireóide (PTH), quando ocorre hipocalcemia a secreção desse é estimulada e na hipercalcemia é inibida (AIRES, 1999).

1.5.2.6.1 Hipocalcemia

A hipocalcemia ocorre quando a ingestão, a absorção ou a infusão de cálcio é insuficiente, quando a eliminação é excessiva ou em presença de hiperfosfatemia (FUHRMAN, 1989). Provoca a curto prazo a excitação do sistema neuromuscular, podendo levar à tetânia ou a convulsões generalizadas quando as concentrações de cálcio atingem valores menores que 7 mg/dL (GUYTON & HALL, 1996) e a longo prazo à desmineralização óssea.

1.5.2.6.2 Hipercalemia

A hipercalemia ocorre quando a ingestão, a absorção ou a infusão é excessiva e em presença de hipofosfatemia (ROWE et al., 1984; MILLER et al., 1984; SCHANLER et al., 1985). Resulta em hipercalemiúria que pode levar à formação de cálculo renal (LOTZ et al., 1968; GOLDSMITH et al., 1981), provoca a curto prazo a depressão da excitabilidade do sistema neuromuscular, induz a arritmia cardíaca (GUYTON & HALL, 1996), a longo prazo pode resultar em calcificação dos tecidos moles (HENRY, 1989). Quando as concentrações de cálcio atingem valores superiores a 17 mg/dL pode ocorrer precipitação generalizada de fosfato de cálcio por todo o corpo (GUYTON & HALL, 1996).

O cálcio é excretado na urina. Quando a concentração no sangue é baixa a absorção renal é grande de modo que quase nenhum cálcio é excretado, por outro lado, mesmo um aumento diminuto da concentração no sangue acima do normal aumenta acentuadamente a sua excreção (GUYTON & HALL, 1996).

No adulto normal não ocorre ganho e nem perda de cálcio, no período de crescimento e na gravidez deve ser mantido um balanço positivo.

O cálcio em condições normais no organismo exerce as seguintes funções: formação dos ossos e dentes, transmissão de impulsos nervosos, coagulação sangüínea, ativa diversas

enzimas, excitabilidade dos músculos esqueléticos e cardíacos (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989; HENRY, 1989; GUYTON & HALL, 1996; AIRES, 1999).

O fósforo é o segundo mineral mais abundante no organismo e representa aproximadamente 1% do total do peso do corpo humano, sendo que cerca de 85% está na forma inorgânica nos ossos sob forma de hidroxiapatia, 14% está como ATP, GTP, ácidos nucleicos, DPG nos eritrócitos, fosfolípidos em membrana celular e do citoplasma, e 1% no líquido extracelular em sua maior parte nas formas HPO_4^{-2} e $\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$ (BERNER & SHIKE, 1988).

No sangue cerca de 80% do fósforo encontra-se nas hemácias e o restante 20% no plasma. Dessas, aproximadamente 16% está na forma orgânica e 4% na forma mineral (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

A concentração de fósforo no sangue (fosfatemia) refere-se à forma mineral encontrada no plasma e varia de acordo com a idade em crianças (Tabela 7) e de acordo com a idade e o sexo em adultos (Tabela 8). Concentrações de fósforo menores que os limites das tabelas são consideradas como hipofosfatemia e concentrações maiores como hiperfosfatemia.

Tabela 7 - Variação da fosfatemia em crianças (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

Idade	Fosfatemia (mg/L)
Prematuros	60 – 90
1 semana	50 – 75
1 a 12 meses	55 – 70
1 a 2 anos	50 - 65
2 a 12 anos	45 - 55
12 a 16 anos	35 - 45

Tabela 8 - Valores normais da fosfatemia segundo a idade e o sexo (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

<u>Fosfatemia (mg/L)</u>		
Idade	Homens	Mulheres
20	25-45	28-47
30	24-43	25-42
40	23-42	25-42
50	22-41	27-44
60	21-40	28-47
70	20-39	29-48

1.5.2.6.3 Hipofosfatemia

A hipofosfatemia ocorre principalmente em prematuros quando são alimentados com leite materno (MINTON et al., 1979; SAGY et al., 1980; GILES et al., 1987) com ou sem suplementação de cálcio e fósforo (HORSMAN et al., 1989a; SCHANLER et al., 1985) ou quando recebem nutrição parenteral contendo quantidades insuficientes de fósforo (THE et al., 1983; CHRISANDERSON et al., 1996). A ocorrência de hipofosfatemia é comum no alcoolismo, diabetes melito, durante a recuperação dos tecidos lesados, após trauma e queimaduras graves, estando associado ao balanço positivo do nitrogênio; alcalose respiratória (RICOUR et al., 1975; THE et al., 1983; MILLER et al., 1984; KOO et al., 1987; VILEISIS, 1987) e após o transplante renal (AMBUHL et al., 1999).

A hipofosfatemia causa a redução do metabolismo da glicose nas hemácias (TRAVIS et al., 1971) e em prematuros ocasiona o desenvolvimento de hipercalcemia extremamente danosa à função renal (MILLER et al., 1984) e conseqüentemente hipercalcúria, contribuindo, dessa forma, para o balanço negativo do cálcio e o desenvolvimento do raquitismo (WOOD et al., 1988; ABRAMS et al., 1994; BERKELHAMER et al., 1998) que

afeta a caixa respiratória e resulta em dificuldade na respiração (GLASGOW & THOMAS, 1977). Associado a isso, pode ocorrer falência respiratória devido à redução na formação de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG), composto que facilita a liberação do oxigênio firmemente ligado à hemoglobina (BISHOP et al., 1996), sem o qual decresce a biodisponibilidade de oxigênio nos tecidos (BERNER & SHIKE, 1988).

Crianças com raquitismo apresentam as seguintes características clínicas: apatia, fraqueza, hipotonia, retardo no crescimento, malformação óssea e fraturas frequentes (GLASGOW & THOMAS, 1977).

Os níveis de atividade da fosfatase alcalina no plasma de prematuros encontram-se elevados na hipofosfatemia (LUCAS et al., 1989), portanto, podem ser utilizados para projetar o grau de mineralização óssea (GLASS et al., 1982; MACKMAHON et al., 1989a), desde que não ocorra deficiência de zinco (OBLADEN et al., 1998).

1.5.2.6.4 Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia ocorre quando a ingestão, absorção ou a infusão de fósforo está elevada ou ainda quando a eliminação é inadequada, resulta em hipocalcemia (MILLER et al., 1984), favorece a calcificação dos tecidos moles (FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989).

O fósforo é excretado na urina na forma de fosfato, é uma das chamadas substâncias de limiar renal, isto é, quando a concentração plasmática está abaixo do valor crítico (cerca de 1 mmol/L) nenhum fosfato é perdido na urina. Acima dessa concentração, a taxa de perda é diretamente proporcional ao aumento adicional (GUYTON & HALL, 1996).

No adulto normal não ocorre ganho e nem perda de fósforo sendo que no período de crescimento e de gravidez deve ocorrer um balanço positivo.

O fósforo, em condições normais no organismo, exerce as seguintes funções: formação dos ossos e dos dentes; componente essencial da AMP, ADP, ATP, fosfocreatina e fosfolípidos; tamponamento do sangue; componente de múltiplos sistemas enzimáticos do metabolismo de hidratos de carbono, lipídios e proteínas; essencial na utilização da glicose

pelas células; influencia na concentração de cálcio e auxilia na excreção renal de íons hidrogênio (HENRY, 1989; FRÉJAVILLE & KAMOUN, 1989; GUYTON & HALL, 1996; AIRES, 1999).

1.5.3 Complicações físicas

Causadas pelo aumento do tamanho e/ou agregação das gotículas de gordura (PARRY et al., 1986; RUBIN et al., 1989), pela presença de precipitados de fosfato de cálcio devido à incompatibilidade entre cálcio e fósforo (POMERANCE & RADER, 1973; ROBINSON & WRIGHT, 1982; KNOWLES et al., 1989; FDA, 1994; DRISCOLL et al., 1996; HILL et al., 1996) que podem provocar o óbito dos pacientes por embolia microvascular ou pela administração de preparações com altas osmolaridades por via endovenosa periférica, podendo provocar flebite (ISAACS et al., 1977; KUWAHARA et al., 1996).

A presença de macroprecipitados com dimensões acima de 5 a 7 μm e que podem se apresentar de 2 formas: líquido e sólido, constituem-se no maior risco de incompatibilidade em nutrições parenterais. Os precipitados líquidos são resultados do crescimento das gotículas de gordura da emulsão lipídica (MIRTALLO et al., 1998).

O aumento no tamanho das gotículas de gordura é favorecido pela redução do pH (DRISCOLL et al., 1986), aumento da temperatura (BETTNER & STENNET, 1986) e presença de cátions divalentes e trivalentes (DRISCOLL et al., 1995). Em pH menor que 5 o efeito do agente emulsificante é neutralizado e ocorre a quebra da emulsão (DRISCOLL et al., 1986; BETTNER & STENNET, 1986). A 4°C a emulsão lipídica apresenta maior estabilidade que a temperatura ambiente (DRISCOLL et al., 1995).

A infusão intravenosa de gotículas de gordura maiores que 5 μm pode causar embolia microvascular (DRISCOLL et al., 1996; MIRTALLO et al., 1998). Para evitar a desestabilização da emulsão lipídica com o conseqüente aumento no tamanho das gotículas de gordura, os fabricantes desaconselham a mistura com qualquer outro medicamento. Nesse sentido BLACK & POPOVICH (1980); ZLOTKIN et al. (1985); BETTNER & STENNET

(1986); PARRY et al. (1986); ANG et al. (1987); RUBIN et al. (1989); TRISSEL et al. (1999) descrevem que, no passado, a infusão da emulsão lipídica, durante a administração da nutrição parenteral era realizada por via separada ou em Y, isto é, em frasco separado do frasco contendo os demais componentes, utilizando-se a mesma via.

SOLASSOL et al. (1974) relatam que em 1972 a mistura da emulsão lipídica com os demais componentes da nutrição parenteral foi introduzida na França com sucesso. Posteriormente, alguns estudos verificaram que elevadas concentrações de glicose diminuem a estabilidade da emulsão lipídica por reduzir o pH final da mistura (Black apud BROWN et al., 1986). Ao se preparar as nutrições parenterais com lipídios a ordem da adição influencia na estabilidade, devendo a emulsão lipídica ser adicionada somente no final da preparação da nutrição parenteral (PAMPERI & KLEINBERGER, 1982). O retardo na administração da nutrição parenteral, contendo lipídios, também diminui sua estabilidade (PARRY et al., 1986).

O sistema lipídico apresenta vantagens quando comparado com o sistema glicídico pois permite a administração por via periférica, diminui o risco de contaminação e sepses, a manipulação e o custo para a manutenção de duas linhas de infusão (ZOHRAB et al., 1973). Diminui também o risco de hiperglicemia (DWECK & CASSADY, 1974), de acidose metabólica provocada pela menor produção de CO₂ e de hiperosmolaridade (FISCHER, 1978).

Para tornar segura a utilização do sistema lipídico foram realizados diversos trabalhos no sentido de se avaliar a estabilidade do mesmo, entre os quais destacamos: 1) PARRY et al. (1986); BARAT et al. (1987) verificaram que formulações de nutrição parenteral no sistema lipídico mantiveram-se estáveis durante 14 dias a 4°C, seguidos de 4 dias à temperatura ambiente; 2) ANG et al. (1987) durante 6 semanas a 4°C; 3) DEITEL et al. (1992) durante 28 dias, sob refrigeração, seguidos de 2 dias à temperatura ambiente; 4) TANNURI et al. (1992) durante 4 semanas sob refrigeração e 5) GRZEGORZEWSKA & CZARNECKI (1995) durante 7 dias a 4°C. Esses autores avaliaram a estabilidade verificando a manutenção do tamanho das gotículas de gordura da emulsão lipídica.

Quando ocorre mais que 0,4% do total das gotículas de gordura presentes com diâmetros superiores a 5 µm, a emulsão lipídica é considerada instável e imprópria para a administração intravenosa (DRISCOLL et al., 1995).

Dentre os precipitados sólidos que resultam da reação entre substâncias e/ou elementos químicos com a formação de substâncias com baixa solubilidade (MIRTALLO et

al., 1998) o que ocorre com mais frequência é o fosfato de cálcio nas formas monobásica e dibásica, cujas solubilidades são de 1800 mg/dL e de 30 mg/dL, respectivamente (KNIGHT et al., 1983; TURCO & BURKE, 1975). Ambas estarão presentes quando se mistura sais de cálcio e fósforo, em diferentes proporções, em intervalos de pH de 4,1 a 9,2 com exceção ao pH 7,2, correspondente ao pKa, no qual estarão presentes na mesma proporção (EGGERT et al., 1982; DRISCOLL et al., 1994; MACKAY et al., 1996).

A concentração de cada uma das formas pode ser determinada pela equação de Henderson Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left| \frac{\text{dibásica}}{\text{monobásica}} \right|$$

O precipitado é uma substância que se separa de uma solução formando uma fase sólida, pode ser cristalino ou coloidal e pode ser removido da solução por filtração ou centrifugação. Forma-se um precipitado quando a solução se torna-se supersaturada com uma substância em particular (VOGEL, 1981).

O fornecimento de cálcio e fósforo inorgânico em nutrição parenteral não apresenta problemas quando se administra quantidades necessárias de ambos em pacientes adultos, porém, em pacientes que exigem maior oferta, a possibilidade da formação do precipitado aumenta (SCHUETZ & KING, 1978; VENKATAMANAN et al., 1983; DUNHAM et al., 1991; MACKAY et al., 1996; ALLWOOD & KEARNEY, 1998), para possibilitar o aumento de ambos sem a ocorrência de precipitado, utilizamos o glicerofosfato de sódio como fonte de fósforo em formulações padronizadas no HCFMRP-USP.

Os prematuros são os pacientes que necessitam receber a maior quantidade de cálcio e fósforo, por quilograma de peso.

O fornecimento desses minerais em quantidades necessárias aos prematuros é praticamente impossível em nutrição parenteral convencional (MACMAHON et al., 1989a).

A administração alternada de cálcio e fósforo, como era realizada no passado para se evitar a precipitação do fosfato de cálcio, em crianças recebendo nutrição parenteral, desenvolve significativa hipofosfatemia durante a administração de cálcio e significativa hipocalcemia durante a administração de fósforo (TRAVIS et al., 1971; RICOUR et al., 1975; HILL et al., 1996). Isso porque, quando a concentração de um está elevada no sangue, a

concentração do outro tende a diminuir, pois o excesso de um irá precipitar a quantidade normal do outro no tecido ósseo (ANNINO, 1978).

No sentido de se evitar a ocorrência de hipofosfatemia e hipocalcemia e de se obter melhor retenção de cálcio e fósforo, durante a administração de nutrição parenteral, recomenda-se a infusão simultânea de ambos (KIMURA et al., 1986), porém, o fornecimento é limitado devido à baixa solubilidade do fosfato de cálcio (KNIGHT et al., 1980; EGGERT et al., 1982; POOLE et al., 1983). PELEGANO et al. (1991) concluíram que para haver a retenção de ambos, cálcio e fósforo, sem resultar em níveis alterados no sangue e na urina, deve-se administrar a razão molar de 1,3/1,0 de cálcio e fósforo. No HCFMRP-USP a proporção utilizada é de 1:1 (MARCHINI et al., 1998).

A solubilidade do fosfato de cálcio na nutrição parenteral quando se utiliza como fonte de fósforo o fosfato mono ou dibásico de sódio ou de potássio depende dos seguintes fatores: sal de cálcio utilizado, pH, temperatura, concentração da glicose e de aminoácidos, concentração de cálcio e fósforo, ordem de adição e do tempo decorrido após o preparo.

O uso de sais inorgânicos como fonte de cálcio com o cloreto de cálcio não é recomendado devido à possibilidade maior de formar o precipitado de fosfato de cálcio quando comparado com a utilização do gluconato de cálcio por apresentar maior grau de dissociação e favorecer a presença de íons cálcio livre (SKIBSTED & KILDE, 1972; HENRY et al., 1980).

O aumento do pH favorece a formação do precipitado por aumentar a concentração da forma dibásica no meio, cuja solubilidade é 60 vezes menor que a monobásica (SCHUETZ & KING, 1978; KNIGHT et al., 1980; EGGERT et al., 1982; VENKATARAMANAN et al., 1983; KOO et al., 1989; CHESSEX et al., 1990; DUNHAM et al., 1991; MACKAY et al., 1996; ALLWOOD & KEARNEY, 1998). Para evitar a precipitação utiliza-se o fosfato monobásico que possibilita a obtenção de uma nutrição parenteral cujo pH final situa-se entre 4,1 e 6,5. A redução do pH favorece a solubilidade do fosfato de cálcio, no entanto pode ser prejudicial à estabilidade da emulsão lipídica presente (DRISCOLL et al., 1986; BETTNER & STENNET, 1986) e ao paciente em virtude da possibilidade da ocorrência de acidose metabólica em prematuros devido à capacidade renal limitada de eliminar ácidos (GUYTON & HALL, 1996).

O aumento da temperatura favorece a formação do precipitado em razão do aumento do grau de dissociação do gluconato de cálcio (SCHUETZ & KING, 1978; HENRY et al., 1980; EGGERT et al., 1982; ROBINSON & WRIGHT, 1982; KNOWLES et al., 1989).

O aumento da concentração da glicose na nutrição parenteral diminui a possibilidade da formação do precipitado devido ao pH ácido que apresenta. A presença de aminoácidos na nutrição parenteral pode neutralizar essa capacidade por se constituir em sistema tampão (EGGERT et al., 1982).

Altas concentrações de cálcio e fósforo presentes na nutrição parenteral favorecem a formação do precipitado de fosfato de cálcio devido às baixas solubilidades das formas mono e dibásica (SCHUETZ & KING, 1978; KNIGHT et al., 1980; EGGERT et al., 1982; VENKATARAMANAN et al., 1983; DUNHAM et al., 1991; MACKAY et al., 1996; ALLWOOD & KEARNEY, 1998).

A ordem de adição durante o preparo pode causar a formação do precipitado, devendo-se adicionar inicialmente a solução de fosfato à solução de glicose e preferencialmente a solução de cálcio à solução de aminoácidos para em seguida realizar a mistura de ambos sob agitação (SCHUETZ & KING, 1978; DUNHAM et al., 1991).

O aumento do tempo após o preparo da nutrição parenteral favorece a formação do precipitado (SCHUETZ & KING, 1978; NIEMIEC JR. & VANDERVEEN, 1984).

O pH do sangue (7,2 – 7,4) e a temperatura corporal (37°C) não causam precipitação do fosfato de cálcio durante a administração da nutrição parenteral, pois essa é rapidamente diluída (DRISCOLL et al., 1994).

Diante dos fatores que provocam a precipitação do fosfato de cálcio, a estabilidade da nutrição parenteral contendo o cálcio e o fósforo inorgânico não é inteiramente previsível (MIRTALLO et al., 1998). Havendo, portanto, a necessidade de se buscar fontes mais seguras de fósforo que possibilitem a obtenção de formulações mais estáveis.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

O HCFMRP-USP desenvolveu e está empregando atualmente 11 formulações de nutrição parenteral que utilizam, como fonte de fosfato, os fosfatos inorgânicos, fosfato monobásico e dibásico. O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de formulações de nutrição parenteral com quantidades de cálcio e fósforo superiores às já utilizadas. Para isso, será verificada a possibilidade de se empregar o glicerofosfato de sódio juntamente com o gluconato de cálcio como fontes orgânicas de fósforo e cálcio, respectivamente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar a estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL, após esterilização a 110°C/30min e 120°C/15 min.
- 2) Avaliar a estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL armazenadas em diferentes condições de tempo e de temperatura.
- 3) Comparar a solução de glicerofosfato de sódio com as soluções de fosfato monobásico de potássio e de mistura de fosfatos quando adicionadas à solução de gluconato de cálcio em diferentes proporções.
- 4) Avaliar o pH das nutrições parenterais após adição de quantidades crescentes de até 4 mmol/dL de fósforo às nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP/USP, tendo como fontes o glicerofosfato de sódio, fosfato monobásico de potássio e mistura de fosfatos, e de 3,712 mmol/dL de cálcio tendo como fonte o gluconato de cálcio.
- 5) Avaliar a estabilidade em diferentes concentrações: a) do glicerofosfato de sódio em nutrições parenterais para uso em adultos e para uso pediátrico sem a adição de emulsão lipídica; b) do fosfato monobásico de potássio em nutrições parenterais para uso pediátrico sem a adição de emulsão lipídica e c) da mistura de fosfatos em nutrições parenterais para adultos, na presença de gluconato de cálcio, em diferentes condições de temperatura e tempo.
- 6) Preparar e avaliar as nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP após a adição de quantidades de 4 mmol/100 mL de fósforo e de 3,712 mmol de cálcio/100 mL, utilizando-se como fontes de fósforo e cálcio as soluções de glicerofosfato de sódio e de gluconato de cálcio, respectivamente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Substância

Glicerofosfato de sódio, Merck® referência 1.04164.1000 (Anexo D).

3.1.2 Recipientes

Frascos a vácuo estéreis de 350 mL

Frascos/ampolas estéreis de 13 mL

3.1.3 Kits reagentes

Kit para determinação de pirogênio marca Bio-whitaker® mod. QCL-1000;

Kit para determinação de fósforo inorgânico, marca Roche®.

3.1.4 Animais

Coelhos da raça Chinchila, adultos.

3.1.5 Produtos utilizados no preparo de nutrições parenterais (Tabela 9)

Tabela 9 - Produtos utilizados no preparo de nutrições parenterais.

PRODUTO	FORNECEDOR
Água destilada	S.A.I.*
Emulsão lipídica a 20% p/v	Laboratórios B. Braun S/A.
Sol. de aminoácidos a 10% p/v – adultos	Laboratórios B. Braun S.A
Sol. de aminoácidos a 10% p/v – pediátrica	Laboratórios B. Braun S.A
Sol. de aminoácidos essenciais com histidina a 6,9% p/v	Laboratórios B. Braun S.A
Sol. de aminoácidos para hepatopatas a 8% p/v	Fresenius Laboratórios Ltda
Sol. de cloreto de potássio a 19,1% p/v	S.A.I.
Sol. de cloreto de sódio a 20% p/v	S.A.I.
Sol. de fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL (Anexo E)	S.A.I.
Sol. de fosfatos de potássio a 2 mEq/mL (Anexo F)	Laboratórios B. Braun S.A
Sol. de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL	S.A.I.
Sol. de glicose a 50% p/v	S.A.I.
Sol. de glicose a 70% p/v	S.A.I.
Sol. de gluconato de cálcio a 10% p/v (Anexo G)	Laboratórios Ariston S.A.
Sol. de oligoelementos para adultos (Anexo H)	Darrow Laboratórios S.A.
Sol. de oligoelementos pediátrico (Anexo H)	Darrow Laboratórios S.A.
Sol. de polivitaminico A (Anexo I)	Inpharma Laboratório Ltda.
Sol. de polivitamínico B (Anexo I)	Inpharma Laboratório Ltda.
Sol. de sulfato de magnésio a 20% p/v	S.A.I.

*S.A.I. Serviço de Atividades Industriais da Divisão de Assistência Farmacêuticas do HCFMRP-USP.

3.1.6 Equipamentos (Tabela 10).

Tabela 10 - Equipamentos utilizados no preparo e avaliação das soluções e das nutrições parenterais.

Equipamento	Marca®	Modelo	Local
Aparelho de fluxo laminar	Veco®		HCFMRP
Aparelho Cobas Integra	Roche®	Mod 700	HCFMRP
Autoclave a vapor	Fabbe®		HCFMRP
Balança analítica	A & D Weighing®		HCFMRP
Banho-maria	Fabbe®		HCFMRP
Centrífuga refrigerada Survall Superspeed	Dupont®		HCFMRP
Conjunto para filtração esterilizante	Millipore®		HCFMRP
Espectrofotômetro de absorção atômica e emissão	Varian®		UNAERP
Espectrofotômetro UV/Visível	Jenway®	Mod 6405	HCFMRP
Espectrofotômetro de Chamas	Celm®	Mod FC-280	HCFMRP
Estufa bacteriológica	Fabbe®		HCFMRP
Estufa de secagem	Fabbe®		HCFMRP
Filtros esterilizantes	Millipore®		HCFMRP
Geladeira	Prosdócimo®		HCFMRP
Máquina de encher e fechar ampolas	Martinez e Taboada®		HCFMRP
Microcentrifuga	Zentrifugen Hettich	Mikro 22	HCFMRP
Microscópio óptico acoplado à câmera fotográfica	Nikkon®		UNAERP
Microscópio óptico	Zeiss®		HCFMRP
Osmômetro Digimatic – 220V	Advanced Instruments, Inc.®	Mod 3 DII	HCFMRP
Peagômetro	Lutron®	pH 206	HCFMRP
Peagômetro	Micronal®	Mod B221	HCFMRP
Revisor de frascos e ampolas ampolas	Fabbe®		HCFMRP
Termômetro com sonda retal	Gulterm®	Mod 200	FMRP-CM*

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Departamento de Clínica Médica

3.2 Métodos

3.2.1 Verificação do precipitado de fosfato de cálcio

3.2.1.1 Preparo de formulações de nutrições parenterais conforme Tabela 11

Baseadas em formulações P4 e A1 padronizadas no HCFMRP-USP.

Tabela 11 - Composição de nutrições parenterais baseadas em formulações P4 e A1 padronizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Componentes (mL)	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	A 6	A 7	A 8	P 9	P 10
Aminoácidos a 10% p/v *	25	25	25	25	25	0	0	0	25	25
Aminoácidos a 10% p/v adulto	0	0	0	0	0	50	50	50	0	0
Glicose a 70% p/v	0	0	0	0	0	35,7	35,7	35,7	0	0
Glicose a 50% p/v	25	25	25	25	25	0	0	0	25	25
Emulsão lipídica a 20% p/v	0	12,5	0	0	0	0	0	0	12,5	0
Cl. de sódio a 20% p/v	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0	0,8	0,8
Cl. de potássio a 19,1% p/v	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Gluconato de cálcio a 10% p/v	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	1	4	4	3,9	15,6
Sulfato de magnésio a 20% p/v	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	0,1	0,1
Fosfato monob. a 1 mmol/mL**	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Fosfato de potássio 2 mEq/mL	0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	3,2	3,2	0,9	0
Oligoelementos (pediátrico) (Anexo H)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0	0	0	0,4	0,4
Oligoelementos (adulto) (Anexo H)	0	0	0	0	0	0,2	0,2	0,2	0	0
Polivitamínico A (Anexo I)	0	0	0	0	0	1,0	1,0	1,0	0	0
Polivitamínico B (Anexo I)	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	0	0
Água qsp	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
mmol/dL Ca	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,23	0,92	0,92	0,93	3,7
mmol//dL P	1	1	1	1	1	0,89	3,58	3,58	1	4

* - pediátrico

** - fosfato monobásico de potássio

Cl – cloreto

Fosfato de potássio 2 mEq/mL - fósforo a 1,12 mmol/mL

3.2.1.2 Determinação do pH de cada formulação

Utilizando-se aparelho para a determinação de pH da marca Lutron® modelo pH206 e Micronal® modelo B221, após calibração com soluções tampão.

3.2.1.3 Verificação macroscópica

Utilizando-se revisores de frascos e ampolas providos de iluminação adequada e fundo para contraste cores branca e preta, para verificar a presença do precipitado de fosfato de cálcio, utilizando-se o fundo preto antes ou após centrifugação a 6390 g ou repouso de 2 horas.

3.2.1.4 Verificação microscópica

Utilizando-se a técnica a fresco:

- coletar amostra do fundo do recipiente após repouso de 2 horas;
- depositar sobre uma lamina de vidro para microscopia, 1 gota da amostra;
- colocar sobre a gota uma lamínula;
- verificar em microscópio óptico com aumento de 400 vezes.

3.2.1.5 Imagens fotográficas

Utilizando-se a técnica a fresco, fotografar com o auxílio de um microscópio óptico acoplado à câmara fotográfica, da marca Nikon®, com aumento de 400 vezes.

3.2.2 Avaliação do glicerofosfato de sódio

3.2.2.1 Verificação das características físicas do produto

Verificando-se o aspecto e o sabor do glicerofosfato de sódio (FARMACOPÉIA..., 1959).

3.2.2.2 Determinação do teor de glicerofosfato de sódio

Utilizando-se volumetria de neutralização (FARMACOPÉIA..., 1959).

3.2.2.3 Determinação de impurezas

Utilizando-se as técnicas de ensaio limite para ferro, metais pesados, cloreto e sulfato (FARMACOPÉIA..., 1959); arsênio por espectrofotometria de absorção atômica com gerador de hidreto (VARIAN, 1989); o fósforo inorgânico por espectrofotometria de absorção no ultravioleta a 340 nm, utilizando-se o *kit* para a determinação de fósforo inorgânico da Roche®.

3.2.3 Preparo da solução concentrada de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL (21,6% p/v)

Foram pesados em balança analítica 630 g de glicerofosfato de sódio 5,5 H₂O e dissolvidos em água recém-destillada em quantidade suficiente para 2.000 mL, de acordo com as normas adequadas (BRASIL, 1997).

3.2.4 Avaliação da solução concentrada de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL

3.2.4.1 Determinação do teor de glicerofosfato de sódio

Utilizando-se volumetria de neutralização (FARMACOPÉIA..., 1959).

3.2.4.2 Determinação do teor de fósforo

Utilizando-se espectrofotometria de absorção atômica (VARIAN, 1989).

3.2.4.3 Determinação do teor de fósforo inorgânico

Utilizando-se espectrofotometria de absorção no ultravioleta a 340 nm.

3.2.4.4 Determinação do teor de sódio

Utilizando-se fotometria de chamas, após diluição da amostra 1/15 e calibração do aparelho da marca Celm®, mod. FC280, com solução padrão de sódio contendo 140 mEq/L.

3.2.4.5 Determinação da osmolaridade

Utilizando-se o osmômetro Digimatic da marca Advanced®, determina-se a osmolaridade por meio da determinação do ponto de congelamento da amostra.

3.2.4.6 Determinação do pH

Utilizando-se aparelho para a determinação do pH .

3.2.5 Filtração da solução após a avaliação

A solução foi filtrada em membrana filtrante da marca Millipore® com poros de 0,22µm.

3.2.6 Verificação macroscópica após a filtração

Utilizando-se o revisor de frascos e ampolas.

3.2.7 Envase da solução após a filtração

A solução foi envasada em ampolas de vidro incolor e âmbar, com o auxílio de máquina de encher e fechar ampolas.

3.2.8 Esterilização da solução após o envase

As ampolas contendo a solução foram divididas em duas partes e esterilizadas em autoclave a vapor em diferentes condições: 110°C/30' e 120°C/15'.

3.2.9 Avaliação da solução após a esterilização

Utilizando-se as mesmas técnicas usadas para a avaliação da solução antes da esterilização.

3.2.10 Avaliação da esterilidade e da ausência de pirogênio da solução esterilizada

O teste de esterilidade foi realizado pelo método direto, empregado-se os meios de cultura caseína-soja e tioglicolato, o ensaio de pirogênio foi executado pelo método *in vivo* e *in vitro* de acordo com o determinado pela Portaria nº 500 (BRASIL, 1997).

3.2.11 Estudo da estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio após armazenamento

A solução foi mantida nas seguintes condições de tempo e temperatura: – a $6 \pm 2^{\circ}\text{C}$ após 7, 28, 49, 56, 70 e 84 dias

– a $27 \pm 3^{\circ}\text{C}$ após 7, 28, 49, 56, 70, 84, 540 e 630 dias

– a 37°C após 7, 28, 49, 56, 70 e 84 dias

– a 56°C após 7, 28, 49, 56, 70 e 84 dias.

A estabilidade dessa, após o armazenamento, foi avaliada por análise macroscópica (presença de precipitado) pelos teores de glicerofosfato de sódio, fosfato inorgânico, da osmolaridade e do pH.

3.2.12 Avaliação da compatibilidade entre fósforo e cálcio

Avaliação da compatibilidade entre fósforo e cálcio em diferentes proporções por meio de verificação macroscópica, após mantidas à temperatura ambiente por 0; 0,5; 1; 2; 24; 48; 72 e 96 horas.

3.2.12.1 Utilizando-se solução de fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL com solução de gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL)

3.2.12.2 Utilizando-se solução de fosfato a 2 mEq/mL (1,12 mmol/mL de fósforo) com solução de gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL)

3.2.12.3 Utilizando-se a solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL com solução gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL)

3.2.13 Preparo de nutrições parenterais para uso pediátrico

Preparo em duplicata, em condições assépticas, em dias diferentes de 100 mL de cada nutrição parenteral para uso pediátrico padronizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Tabelas 12 e 13), sem a adição de emulsão lipídica, com adição de quantidades crescentes de até 4 mmol/100 mL de fósforo, utilizando-se como fonte a solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL ou a solução de fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL e até 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fonte a solução de gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL).

Tabela 12 – Composição de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (MARCHINI et al., 1998) em volume dos componentes.

Componentes (mL)	Nutrições Parenterais Pediátricas						
	Até 10 kg				> 10 kg		
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Aminoácidos a 10% p/v *	5,0	8,5	17,0	25,0	120,0	200,0	300,0
Glicose a 50% p/v	15,0	15	20,0	25,0	160,0	240,0	300,0
Emulsão lipídica a 20% p/v (Anexo C)	2,0	4,2	8,5	12,5	60,0	100,0	150,0
Cloreto de sódio a 20% p/v	0,8	0,8	0,8	0,8	11,7	11,7	11,7
Cloreto de potássio a 19,1% p/v	0,4	0,4	0,4	0,4	7,8	7,8	7,8
Gluconato de cálcio a 10% p/v (Anexo G)	3,9	3,9	3,9	3,9	39,0	39,0	39,0
Sulfato de magnésio a 20% p/v	0,1	0,1	0,1	0,1	2,1	2,1	2,1
Fosfato monob. a 1 mmol/mL** (Anexo E)	1,0	1,0	1,0	1,0	12,0	12,0	12,0
Oligoelementos * (Anexo H)	0,4	0,4	0,4	0,4	2,5	2,5	2,5
Água destilada q.s.p. em mL	100,0	100,0	100,0	100,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0

* - pediátrico

** - fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL

Tabela 13 - Composição de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (MARCHINI et al., 1998) em quantidade de cada componente.

Componentes	Nutrições Parenterais Pediátricas						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Aminoácidos g	0,50	0,85	1,70	2,50	12,00	20,00	30,00
Glicose g	7,50	7,50	10,00	12,50	80,00	120,00	150,00
Lipídios g	0,40	0,84	1,70	2,50	12,00	20,00	30,00
Sódio mEq	2,73	2,73	2,73	2,73	40,00	40,00	40,00
mg	62,90	62,90	62,90	62,90	920,00	920,00	920,00
Potássio mEq	2,02	2,02	2,02	2,02	31,89	31,89	31,89
mg	78,78	78,78	78,78	78,78	1243,71	243,71	1243,71
Magnésio mEq	0,33	0,33	0,33	0,33	7,00	7,00	7,00
mg	3,96	3,96	3,96	3,96	84,00	84,00	84,00
Cálcio mmol	0,9	0,9	0,9	0,9	9,07	9,07	9,07
mg	36,20	36,20	36,20	36,20	362,80	362,80	362,80
Fósforo mmol	1,00	1,00	1,00	1,00	12,00	12,00	12,00
mg	31,00	31,00	31,00	31,00	372,00	372,00	372,00
Cloreto mEq	3,75	3,75	3,75	3,75	60,00	60,00	60,00
mg	133,12	133,12	133,12	133,12	2.130,00	2.130,00	2.130,00
Zinco µg	200,00	200,00	200,00	200,00	1.500,00	1.500,00	1.500,00
Cobre µg	40,00	40,00	40,00	40,00	300,00	300,00	300,00
Manganês µg	4,00	4,00	4,00	4,00	30,00	30,00	30,00
Cromo µg	0,40	0,40	0,40	0,40	3,00	3,00	3,00
Água destilada (mL)	66,20	66,20	48,90	24,90	489,40	314,40	104,40

3.2.13.1 Determinação do pH imediatamente após o preparo

3.2.13.2 Avaliação macroscópica após mantidas nas condições 1, 2, 3, 4 e 5

Condição 1 - em geladeira ($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$) e avaliadas após 0, 1, 2, 4, 8, 24, 30, 36, 48, 72 e 96 horas.

Condição 2 - à temperatura ambiente ($24 \pm 3^{\circ}\text{C}$) e avaliadas após 0, 1, 2, 4, 8, 24, 30, 36, 48, 72 e 96 horas.

Condição 3 - em estufa a 37°C e avaliadas após 0, 1, 2, 4, 8, 24, 30, 36, 48, 72 e 96 horas.

Condição 4 - em geladeira ($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$) por 24 horas e avaliadas após manutenção à temperatura ambiente por período adicional de 0, 1, 2, 4, 8, 24, 30, 36, 48 e 72 horas.

Condição 5 - à temperatura ambiente ($24 \pm 3^{\circ}\text{C}$) por 24 horas e avaliadas após manutenção em estufa a 37°C , por período adicional de 0, 1, 2, 4, 8, 24, 30, 36, 48 e 72 horas.

3.2.14 Preparo de nutrições parenterais para uso em adultos

Preparo em duplicata, em condições assépticas, em dias diferentes, de 100 mL de cada nutrição parenteral padronizada para uso em adultos no HCFMRP-USP (Tabelas 14 e 15), com adição de quantidades crescentes de até 4 mmol/100 mL de fósforo, utilizando-se como fonte a solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL ou a solução de fosfatos a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL) e até 3,712 mmol de cálcio/100 mL, utilizando-se como fonte a solução de gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL), sendo a solução de glicose a 50% p/v substituída pela solução de glicose a 70% p/v e as soluções de aminoácidos em quantidades suficientes para 100 mL para possibilitar a adição de volumes maiores das fontes de cálcio e fósforo sem o aumento de volume.

Tabela 14 – Composição de nutrições parenterais para uso em adultos padronizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (MARCHINI et al., 1998).

Componentes (mL)	Nutrições Parenterais para Adultos			
	A1	A2	A3*	A4 **
Aminoácidos a 10% p/v	500,0	500,0	-	-
Aminoácidos essenciais c/ histidina a 6,9% p/v	-	-	250,0	-
Aminoácidos a 8% p/v (aa CR)	-	-	-	500,0
Glicose a 50% p/v	500,0	250,0	400,0	500,0
Água bidestilada	-	203,0	-	-
Cloreto de sódio a 20% p/v	10,0	10,0	5,0	3,0
Cloreto de potássio a 19,1% p/v	4,0	4,0	5,0	10,0
Sulfato de magnésio a 20% p/v	5,0	5,0	1,0	3,0
Gluconato de cálcio a 10% p/v (Anexo G)	10,0	10,0	10,0	10,0
Fosfato de potássio a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL) (Anexo F)	8,0	8,0	5,0	10,0
Oligoelementos (adulto) (Anexo H)	2,0	2,0	2,0	2,0
Polivitamínico A (Anexo I)	10,0	10,0	10,0	10,0
Polivitamínico B (Anexo I)	5,0	5,0	5,0	5,0
Volume final (mL)	1.047,0	1.000,0	688,0	1.047,0

* - nutrição parenteral para nefropata

** - nutrição parenteral para hepatopata

CR - cadeia ramificada

Tabela 15 - Composição de nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP para adultos em quantidades (MARCHINI et al., 1998).

Composição	A1	A2	A3 (Nefropata)	A4 (Hepatopata)
Aminoácidos g	50,00	50,00	-	-
Aminoácidos essenciais com histidina g	-	-	16,75	-
Aminoácidos (aa CR) g	-	-	-	40,00
Glicose g	250,00	125,00	200,00	250,00
Sódio mEq	34,18	34,18	17,09	10,25
mg	786,14	786,14	393,07	235,75
Potássio mEq	26,25	26,25	22,81	45,63
mg	1.023,75	1.023,75	889,68	1.779,57
Magnésio mEq	16,66	16,66	3,33	10,00
mg	199,92	199,92	39,96	120,00
Cálcio mmol	2,32	2,32	2,32	2,32
mg	93,00	93,00	93,00	93,00
Fósforo mmol	8,96	8,96	5,60	11,20
mg	272,08	272,08	272,08	272,08
Cloreto mEq	44,43	44,43	29,90	35,88
mg	2.130,00	2.130,00	1.065,00	1.096,00
Vitamina A (Retinol) UI	3.300,00	3.300,00	3.300,00	3.300,00
Vitamina B1 (Tiamina) mg	3,00	3,00	3,00	3,00
Vitamina B2 (Riboflavina) mg	3,60	3,60	3,60	3,60
Vitamina B3 (Nicotinamida) mg	40,00	40,00	40,00	40,00
Vitamina B5 (Dexpantenol) mg	15,00	15,00	15,00	15,00
Vitamina B6 (Piridoxina) mg	4,00	4,00	4,00	4,00
Vitamina C (Ácido ascórbico) mg	100,00	100,00	100,00	100,00
Vitamina D (Ergocalciferol) UI	200,00	200,00	200,00	200,00
Vitamina E (Tocoferol) UI	10,00	10,00	10,00	10,00
Vitamina B7 (Biotina) mg	0,03	0,03	0,03	0,03
Vitamina B9 (Ácido fólico) mg	0,20	0,20	0,20	0,20
Vitamina B12 (Cianocobalamina) mcg	3,00	3,00	3,00	3,00
Zinco mg	5,00	5,00	5,00	5,00
Cobre mg	1,60	1,60	1,60	1,60
Manganês mg	0,80	0,80	0,80	0,80
Cromo mg	0,02	0,02	0,02	0,02
Água destilada (mL)	-	203,00	-	-

CR – cadeia ramificada

3.2.14.1 Determinação do pH imediatamente após o preparo

3.2.14.2 Avaliação macroscópica após mantidas nas condições 1, 2, 3, 4 e 5

3.2.15 Preparo de nutrições parenterais para uso pediátrico e em adultos, padronizadas no HCFMRP-USP, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo utilizando-se como fonte a solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e 3,712 mmol/100 mL de cálcio utilizando-se como fonte a solução de gluconato de cálcio a 10% p/v

Quando padronizadas com emulsão lipídica foram também preparadas sem a adição da mesma para possibilitar a visualização macroscópica do precipitado. Cada formulação padronizada com emulsão lipídica foi preparada 10 vezes, sendo que 5 foram preparadas com emulsão lipídica e 5 sem e as padronizadas sem emulsão lipídica foram preparadas 5 vezes, em dias diferentes, em volumes de 100 mL, em condições assépticas.

As formulações, contendo emulsão lipídica, foram distribuídas em 5 frascos de 10 mL e mantidas em geladeira à temperatura de $(5 \pm 3^\circ\text{C})$, por períodos de 0, 6, 12, e 24 horas, seguidas de 24 horas à temperatura ambiente e 1 frasco de 50 mL mantido por 24 horas em geladeira $(5 \pm 3^\circ\text{C})$, seguidas de 24 horas à temperatura ambiente, no sentido de se reproduzir as condições em que são submetidas as preparações durante o período correspondente entre o momento do preparo e o final da infusão (Tabela 16). Posteriormente foram avaliadas microscopicamente, sendo as amostras coletadas do fundo dos frascos, após manutenção em repouso, com o aumento de 400 vezes, com técnica a fresco e macroscopicamente, após centrifugação a 6390 g.

Tabela 16 - Esquema utilizado para avaliação macroscópica e microscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico com emulsão lipídica padronizada no HCFMRP-USP, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.

Condições		Fracos 10 mL				Frasco 50 mL
TG	TA	1	2	3	4	5
0	24	A	X	X	X	X
6	24	X	A	X	X	X
12	24	X	X	A	X	X
24	24	X	X	X	A	A

Condições: condições em que foram mantidas as nutrições parenterais após o preparo
 TG - tempo em horas mantidas em geladeira à $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

TA - tempo em horas mantidas à temperatura ambiente $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$, após mantidas em geladeira

A - amostra avaliada

X - amostra não avaliada

As formulações preparadas sem emulsão lipídica foram distribuídas em 10 frascos de 10 mL, sendo mantidas em iguais condições e às temperaturas de $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$ e 37°C , durante 96 horas (Tabela 17) e avaliadas macroscopicamente antes e após centrifugação a 6.390 g.

Tabela 17 - Esquema utilizado para avaliação macroscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico e para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP, sem emulsão lipídica, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.

Condições			Fracos de 10 mL						
TG	TA	TE	1	2	3	4	5	6	7
0	24	0	A	X	X	X	X	X	X
6	24	0	X	A	X	X	X	X	X
12	24	0	X	X	A	X	X	X	X
24	24	0	X	X	X	A	X	X	X
96	0	0	X	X	X	X	A	X	X
0	96	0	X	X	X	X	X	A	X
0	0	96	X	X	X	X	X	X	A

Condições: condições em que foram mantidas as nutrições parenterais após o preparo
 TG - tempo em horas mantidas em geladeira à $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

TA - tempo em horas mantidas à temperatura ambiente $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$, após mantidas em geladeira

TE - tempo em horas mantidas em estufa a 37°C

A - amostra avaliada

X - amostra não avaliada

4 RESULTADOS

4.1 Determinação do pH de cada formulação baseada em nutrições parenterais P4 e A1 padronizadas no HCFMRP-USP (Tabela 18)

Tabela 18 - pH de diferentes formulações de nutrições parenterais conforme Tabela 11.

Frasco ou tubo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
pH	5,50	6,38	6,37	6,37	6,37	6,19	6,41	6,41	6,38	5,16

4.2 Verificação macroscópica das nutrições parenterais com e sem emulsão lipídica (Figura 1)

Figura 1 - Nutrições parenterais com e sem precipitados, em frascos de 350 mL e tubos de 50mL.

- 1-N.P. para uso pediátrico sem emulsão lipídica, sem precipitado.
- 2-N.P. para uso pediátrico com emulsão lipídica.
- 3-N.P. para uso pediátrico sem emulsão lipídica, após repouso, com precipitado de fosfato de cálcio bibásico.
- 4-N.P. para uso pediátrico sem emulsão lipídica, sem repouso, com precipitado de fosfato de cálcio bibásico (turvo).
- 5-N.P. para uso pediátrico sem emulsão lipídica, após centrifugação.
- 6-N.P. para uso em adulto sem precipitado, sem emulsão lipídica.
- 7-N.P. para uso em adulto com precipitado de fosfato de cálcio, após repouso, sem emulsão lipídica.
- 8-N.P. para uso em adulto com precipitado de fosfato de cálcio, sem repouso, sem emulsão lipídica.
- 9-N.P. para uso pediátrico com emulsão lipídica, com precipitado de fosfato de cálcio, após centrifugação.
- 10-N.P. para uso pediátrico sem emulsão lipídica, sem repouso, com precipitado de fosfato de cálcio monobásico.

4.3 Verificação microscópica de hemácias e de fosfato de cálcio amorfo e em forma de cristais do frasco 3 (Figura 2)

Figura 2 – Hemácias e precipitados de fosfato de cálcio com aumento de 400 vezes.

A – hemácias com tamanho médio de $7,5\ \mu\text{m}$

B – precipitados de fosfato de cálcio amorfos e em forma de cristais

4.4 Verificação microscópica de hemácias, emulsão lipídica e precipitado de fosfato de cálcio amorfo (Figura 3)

Figura 3 – Hemácias, emulsão lipídica e precipitado amorfo de fosfato de cálcio com aumento de 400 vezes.

A – hemácias com tamanho médio de $7,5 \mu\text{m}$

B – emulsão lipídica com gotículas de gordura com tamanho médio de $0,45 \mu\text{m}$

C – precipitado amorfo de fosfato de cálcio em nutrição parenteral pediátrica com emulsão lipídica.

4.5 Avaliação do glicerofosfato de sódio (Tabela 19)

Tabela 19 - Resultados obtidos na avaliação do glicerofosfato de sódio ($C_3H_7Na_2O_6P.5,5H_2O$) de acordo com a Farmacopéia Brasileira II.

Avaliação	Resultados	Unidades	Especificações – Farmacopéia Brasileira II
Teor em base anidra	68,5	% peso	Mínimo de 66
Impurezas			
Arsênio	0,00003	ppm	Máximo de 5
Cloreto	< 150	ppm	Máximo de 150
Ferro	< 25	ppm	Máximo de 25
Fosfato	0,02	% peso	Máximo de 0,14
Metais pesados	< 20	ppm	Máximo de 20
Sulfato	< 0,1	% peso	Máximo de 0,1

Características: pó branco e de sabor fracamente alcalino.

4.6 Avaliação da solução de glicerofosfato de sódio antes e após esterilização (Tabela 20)

Tabela 20 - Resultados obtidos na avaliação da solução de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL antes e após esterilização.

Avaliação	Antes da Esterilização	Após a Esterilização
Aspecto macroscópico	Límpido e Incolor	Límpido e Incolor
Absorção a 320nm	0,165	0,165
Teor de glicerofosfato de sódio em mmol/mL	1,00	1,00
pH	9,6	9,6
Osmolaridade em mOsmol/L	2200	2200
Pirrogênio	N.R.	Ausente
Esterilidade	N.R.	Estéril
Fósforo inorgânico em %	0,04	0,04
Sódio em mEq/mL	2,00	2,00
Fósforo em mmol/mL	1,00	1,00

N.R. – não realizado

4.7 Avaliação da estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio (Tabela 21)

Tabela 21 - Resultados obtidos na avaliação da estabilidade da solução de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL, após armazenadas em diferentes tempos e temperaturas.

Temp.	Avaliações	Tempo em dias								
		0	7	28	49	56	70	84	540	630
6 ± 2	Teor *	1,00	1,00	1,00	0,99	1,01	1,00	1,00	-	-
	Osmol.	2200	2206	2183	2208	2212	2192	2208		
	Fósforo **	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	-	-
	pH	9,6	9,6	9,7	9,7	9,6	9,7	9,7	-	-
	Aspecto	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.		
27 ± 3	Teor *	1,00	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	1,01	1,00	1,00
	Osmol.	2200	2208	2206	2212	2218	2206	2216	2210	2210
	Fósforo **	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
	pH	9,6	9,6	9,6	9,7	9,6	9,7	9,6	9,7	9,7
	Aspecto	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.
37	Teor *	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,01	-	-
	Osmol.	2200	2206	2194	2212	2210	2218	2210		
	Fósforo **	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	-	-
	pH	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,7	9,6	-	-
	Aspecto	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	-	-
56	Teor *	1,00	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	0,99	-	-
	Osmol.	2200	2210	2202	2204	2208	2210	2210		
	Fósforo **	0,40	0,40	0,40	0,50	0,50	0,60	0,60	-	-
	pH	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,7	9,6	-	-
	Aspecto	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	L. I.		

Temp. – temperatura em °C.

* - teor de glicerofosfato de sódio em mmol/mL

Osmol. – osmolaridade em mOsmol/L

** - fósforo inorgânico em µmol/mL

Aspecto – aspecto macroscópico

L. I. – límpido e incolor

4.8 Avaliação da compatibilidade entre fósforo e cálcio (Tabelas 22, 23 e 24)

Tabela 22 - Resultados obtidos na avaliação da mistura contendo glicerofosfato de sódio (G.F.S.) a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio (G.C.) 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes proporções, mantidas à temperatura ambiente.

	Tp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
G.F.S.- mL		2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
G.C. - mL		1,20	1,60	2,00	4,00	8,00	9,00	10,00	12,00	18,00	20,00
P		62,50	55,50	50,00	33,30	20,00	18,20	16,60	14,20	10,00	9,20
Ca		8,70	10,30	11,60	15,40	18,50	18,90	19,30	19,80	20,80	21,10
pH		9,44	9,27	9,24	9,13	8,80	8,70	8,60	8,48	8,31	8,20
Aspecto	0	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	0,5	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	1	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	2	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	24	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	48	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	72	SP	SP	SP	SP	Tv	Tv	Tv	Tv	Tv	Tv
	96	SP	SP	SP	SP	Tv	Tv	Tv	Tv	Tv	Tv

SP - sem precipitação

Tv - turvo

Tp - tempo em horas

P - concentração de fósforo em mmol/dL

Ca - concentração de cálcio em mmol/dL

Aspecto - aspecto macroscópico

Tabela 23 - Resultados obtidos na avaliação da mistura contendo fosfato monobásico de potássio (F.M.P.) a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio (G.C.) 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes proporções, mantidas à temperatura ambiente.

	Tp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Água - mL		0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	7,00	8,33	8,50	9,80	9,90
F.M.P. – mL		2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	0,50	0,34	0,25	0,125	0,062
G.C. - mL		1,50	2,00	3,00	4,00	5,00	2,50	1,33	1,25	0,062	0,031
P		57,10	50,00	40,00	33,00	10,00	5,00	3,40	2,50	1,25	0,625
Ca		9,90	11,60	13,90	15,40	11,60	5,80	3,08	2,90	1,45	0,725
pH	0	4,43	4,49	4,53	4,63	4,77	4,84	4,90	4,96	5,01	5,03
Aspecto	0	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	0,5	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	1	Pt	Pt	Pt	Pt	SP	SP	SP	SP	SP	SP
	2	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	SP	SP	SP	SP	SP
	24	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	SP	SP	SP	SP
	48	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	SP	SP	SP
	72	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	SP	SP	SP
	96	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	Pt	SP	SP	SP

Água – água destilada

SP - sem precipitado

Pt - precipitado (cristais)

Tp - tempo em horas

P - concentração de fósforo em mmol/dL

Ca - concentração de cálcio em mmol/dL

Aspecto - aspecto macroscópico

Tabela 24 - Resultados obtidos na avaliação da mistura contendo fosfatos mono e dibásico (F.M.D.) a 0,02 mEq/mL (fósforo a 0,0112 mmol/mL) e gluconato de cálcio (G.C.) a 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes proporções, mantidas à temperatura ambiente.

	Tp	1	2	3	4	5
Água – mL		4,50	4,50	18,50	29,00	49,00
F.M.D. mL		10,00	5,00	2,00	2,00	0,50
G.C. – mL		0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
P		0,74	0,56	0,11	0,07	0,045
Ca		0,77	1,16	0,55	0,37	0,23
pH	0	6,21	6,06	7,42	7,32	7,20
Aspecto	0	Tv	Tv	SP	SP	SP
	0,5	Tv	Tv	SP	SP	SP
	1	Tv	Tv	SP	SP	SP
	2	Tv	Tv	SP	SP	SP
	24	Tv	Tv	SP	SP	SP
	48	Tv	Tv	SP	SP	SP
	72	Tv	Tv	SP	SP	SP
	96	Tv	Tv	SP	SP	SP

Água - água destilada

SP - sem precipitado

Tv - turvo

Tp - tempo em horas

P - concentração de fósforo em mmol/dL

Ca - concentração de cálcio em mmol/dL

Aspecto - aspecto macroscópico

4.9 Determinação do pH de nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP contendo diferentes quantidades de glicerofosfato de sódio ou de fosfato monobásico de potássio (Tabela 25)

Tabela 25 - Valores de pH determinados imediatamente após a adição de glicero-fosfato de sódio (G.F.S.) a 1 mmol/mL, de fosfato monobásico de potássio (F.M.P.) a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio (G.C.) a 10% p/v em diferentes quantidades, em volume final de 100 mL de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP.

G.C.	G.F.S.	F.M.P.	P	1	2	3	4	5	6	7
16,0 mL	0,0 mL	4,0 mL	A	4,99	5,03	5,13	5,16	5,09	5,18	5,23
12,0 mL	0,0 mL	3,0 mL	B	5,07	5,12	5,20	5,22	5,17	5,23	5,31
8,0 mL	0,0 mL	2,0 mL	C	5,13	5,19	5,28	5,29	5,26	5,32	5,39
4,0 mL	0,0 mL	1,0 mL	D	5,34	5,36	5,44	5,50	5,40	5,51	5,52
0,0 mL	0,0 mL	0,0 mL	E	5,69	5,72	5,77	5,79	5,76	5,77	5,79
4,0 mL	1,0 mL	0,0 mL	F	6,96	6,81	6,59	6,39	6,65	6,41	6,29
8,0 mL	2,0 mL	0,0 mL	G	7,21	7,08	6,78	6,60	6,88	6,67	6,51
12,0 mL	3,0 mL	0,0 mL	H	7,33	7,21	6,91	6,75	7,07	6,87	6,68
16,0 mL	4,0 mL	0,0 mL	I	7,45	7,36	7,08	6,91	7,25	6,96	6,79

P – nutrição parenteral pediátrica padronizada no HCFMRP-USP

E – nutrição parenteral pediátrica padronizada no HCFMRP-USP sem a adição de cálcio e de fósforo

4.10 Verificação do precipitado de fosfato de cálcio em nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP contendo glicerofosfato de sódio ou fosfato monobásico de potássio, após mantidas em diferentes condições (Tabelas 26 e 27)

Tabela 26 - Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso pediátrico contendo fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio 10% p/v (0,232 mmol/mL) em quantidades equivalentes as da Tabela 25.

Condições	Tempo em horas										
	0	1	2	4	8	24	30	36	48	72	96
1	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
2	SP	SP	SP	PA(1-7)*	SP	SP	SP	SP	PB(1-7)*	SP	SP
3	SP	SP	PA(1-7)*	SP	PB(1-7)*	SP	SP	SP	PC(3-7)*	PC2	SP
4	SP	SP	SP	SP	SP	SP	PA(1-7)*	SP	SP	PB(1-7)*	SP
5	SP	SP	SP	PA(1-7)*	SP	SP	PB(1-7)*	SP	SP	PC(3-7)*	PC2*

SP - sem precipitação

* - precipitado observado no momento assinalado

Condição 1 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 2 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 3 – 37°C

Condição 4 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a temperatura ambiente

Condição 5 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a 37°C

Tabela 27 - Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso pediátrico contendo glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio 10% p/v (0,232 mmol/mL) em quantidades equivalentes a Tabela 25.

Condições	Tempo em horas										
	0	1	2	4	8	24	30	36	48	72	96
1	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
2	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
3	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
4	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
5	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP

SP - sem precipitação

Condição 1 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 2 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 3 – 37°C

Condição 4 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a temperatura ambiente

Condição 5 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a 37°C

4.11 Determinação do pH de nutrições parenterais para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP contendo diferentes quantidades de glicerofosfato de sódio ou de mistura de fosfato mono e dibásico de potássio (Tabela 28)

Tabela 28 - Valores de pH determinados imediatamente após a adição de glicero-fosfato de sódio (G.F.S.) a 1 mmol/mL, fosfatos mono e dibásicos (F.M.D.) a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL) e gluconato de cálcio (G.C.) a 10% p/v (0,232 mmol/mL) em diferentes quantidades em volume final de 100 mL de nutrições parenterais para uso em adultos padronizadas (1 a 4) no HCFMRP-USP.

G.C.	G.F.S.	F.M.D.	A	1	2	3	4
4,0 mL	0,0 mL	3,6 mL	J	6,60	6,67	6,58	6,62
3,0 mL	0,0 mL	2,7 mL	K	6,52	6,56	6,51	6,54
2,0 mL	0,0 mL	1,8 mL	L	6,41	6,48	6,36	6,43
1,0 mL	0,0 mL	0,9 mL	M	6,19	6,25	6,18	6,20
0,5 mL	0,0 mL	0,45 mL	N	6,09	6,14	6,07	6,11
0,0 mL	0,0 mL	0,0 mL	O	5,88	5,94	5,84	5,90
0,5 mL	0,5 mL	0,0 mL	P	6,12	6,17	6,11	6,16
1,0 mL	1,0 mL	0,0 mL	Q	6,24	6,28	6,23	6,25
2,0 mL	2,0 mL	0,0 mL	R	6,42	6,46	6,41	6,44
3,0 mL	3,0 mL	0,0 mL	S	6,52	6,60	6,51	6,55
4,0 mL	4,0 mL	0,0 mL	T	6,66	6,77	6,61	6,67

A – nutrição parenteral para adultos padronizada no HCFMRP-USP.

O – nutrição parenteral para adultos padronizada no HCFMRP-USP sem a adição de cálcio e fósforo.

4.12 Verificação de precipitado de cálcio em nutrições parenterais para uso em adultos contendo glicerofosfato de sódio ou mistura de fosfatos mono e dibásico após mantidas em diferentes condições (Tabelas 29 e 30)

Tabela 29 - Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso em adultos contendo a mistura de fosfatos a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL) e gluconato de cálcio 10% p/v em quantidades equivalentes as da Tabela 28.

Condições	Tempo em horas										
	0	1	2	4	8	24	30	36	48	72	96
1	AJ1-4*	AK4*	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	AK2*	AK3*
2	AJ1-4*	AK4*	SP	SP	SP	AK2*	SP	AK3*	AK1*	AL4*	AL2, 3*
3	AJ1-4*	AK2, 4*	AK3*	SP	SP	SP	AK1*	SP	AL2, 3, 4*	SP	SP
4	AJ1-4*	AK4*	SP	SP	SP	SP	SP	SP	AK2*	AK3*	AK1*
5	AJ1-4*	AK4*	SP	SP	SP	AK2*	AK3	SP	AK1 e L4*	AL2, 3*	SP

SP - sem precipitação

* - precipitado observado no momento assinalado

Condição 1 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 2 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 3 – 37°C

Condição 4 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a temperatura ambiente

Condição 5 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a 37°C

Tabela 30 - Precipitação de fosfato de cálcio observada em diferentes condições, em nutrições parenterais para uso em adultos contendo glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL e gluconato de cálcio 10% p/v em quantidades equivalentes as da Tabela 28.

Condições	Tempo em horas										
	0	1	2	4	8	24	30	36	48	72	96
1	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
2	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
3	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
4	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
5	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP

SP - sem precipitação

Condição 1 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 2 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$

Condição 3 – 37°C

Condição 4 – $5 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a temperatura ambiente

Condição 5 – $24 \pm 3^\circ\text{C}$ por 24 horas e por um período adicional de 72 horas a 37°C

4.13 Determinação do pH das nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio (Tabela 31)

Tabela 31 - pH de nutrições parenterais para uso pediátrico com emulsão lipídica e para adulto sem emulsão lipídica padronizadas no HCFMRP-USP após adição de 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fonte glicerofosfato de sódio e gluconato de cálcio respectivamente

NP	A	B	C	D	E	$\bar{x} \pm s$
P1	7,34	7,48	7,39	7,42	7,41	7,408 $\pm$ 0,051
P2	7,24	7,41	7,32	7,37	7,41	7,350 $\pm$ 0,071
P3	6,93	7,18	7,09	7,11	7,02	7,066 $\pm$ 0,095
P4	6,92	7,0	6,84	6,95	7,04	6,950 $\pm$ 0,077
P5	7,36	7,15	7,29	7,18	7,39	7,274 $\pm$ 0,1064
P6	6,83	7,03	6,93	6,88	7,09	6,952 $\pm$ 0,1068
P7	6,67	6,92	6,71	6,67	6,93	6,78 $\pm$ 0,133
A1	6,70	6,53	6,68	6,63	6,74	6,656 $\pm$ 0,081
A2	6,84	6,68	6,64	6,71	6,84	6,742 $\pm$ 0,093
A3	6,52	6,55	6,64	6,57	6,73	6,602 $\pm$ 0,084
A4	6,57	6,57	6,60	6,64	6,80	6,636 $\pm$ 0,096

N.P. – nutrição Parenteral

P1 a P7 – nutrição parenteral pediátrica padronizada no HCFMRP-USP

A1 a A4 – nutrição parenteral para adulto padronizada no HCFMRP-USP

N = 5

4.14 Avaliação das nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio (Tabelas 32, 33 e 34)

Tabela 32 - Avaliação macroscópica e microscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico com emulsão lipídica padronizada no HCFMRP-USP, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.

Condições		Fracos 10 mL				Frasco 50 mL
TG	TA	1	2	3	4	5
0	24	SP	X	X	X	X
6	24	X	SP	X	X	X
12	24	X	X	SP	X	X
24	24	X	X	X	SP	SP

Condições: condições em que foram mantidas as nutrições parenterais após o preparo.

TG - tempo em horas mantidas em geladeira à $5 \pm 3^\circ\text{C}$.

TA - tempo em horas mantidas à temperatura ambiente $24 \pm 3^\circ\text{C}$, após mantidas em geladeira.

SP - sem precipitação

X - amostra não avaliada

Tabela 33 - Avaliação macroscópica de cada nutrição parenteral para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP, sem emulsão lipídica, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.

Condições			Fracos de 10 mL						
TG	TA	TE	1	2	3	4	5	6	7
0	24	0	SP	X	X	X	X	X	X
6	24	0	X	SP	X	X	X	X	X
12	24	0	X	X	SP	X	X	X	X
24	24	0	X	X	X	SP	X	X	X
96	0	0	X	X	X	X	SP	X	X
0	96	0	X	X	X	X	X	SP	X
0	0	96	X	X	X	X	X	X	SP

Condições: condições em que foram mantidas as nutrições parenterais após o preparo

TG - tempo em horas mantidas em geladeira à $5 \pm 3^\circ\text{C}$

TA - tempo em horas mantidas à temperatura ambiente $24 \pm 3^\circ\text{C}$, após mantidas em geladeira

TE - tempo em horas mantidas em estufa a 37°C

SP - sem precipitação

X - amostra não avaliada

Tabela 34 - Avaliação macroscópica de cada nutrição parenteral para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP, sem emulsão lipídica, contendo 4 mmol/100 mL de fósforo e 3,712 mmol/100 mL de cálcio, utilizando-se como fontes o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio respectivamente.

Condições			Frascos de 10 mL						
TG	TA	TE	1	2	3	4	5	6	7
0	24	0	SP	X	X	X	X	X	X
6	24	0	X	SP	X	X	X	X	X
12	24	0	X	X	SP	X	X	X	X
24	24	0	X	X	X	SP	X	X	X
96	0	0	X	X	X	X	SP	X	X
0	96	0	X	X	X	X	X	SP	X
0	0	96	X	X	X	X	X	X	SP

Condições: condições em que foram mantidas as nutrições parenterais após o preparo

TG - tempo em horas mantidas em geladeira à $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

TA - tempo em horas mantidas à temperatura ambiente $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$, após mantidas em geladeira

TE - tempo em horas mantidas em estufa a 37°C .

SP - sem precipitação

X - amostra não avaliada

5 DISCUSSÃO

A formação de precipitado de cálcio em nutrição parenteral impossibilita o fornecimento de quantidades adequadas de cálcio e fósforo concomitantemente. Esses precipitados podem ou não ser visualizados macroscopicamente. Quando a nutrição parenteral não contém emulsão lipídica apresenta aspecto límpido e o precipitado é facilmente observado, porém, quando contém emulsão lipídica, possui aspecto opaco que impossibilita a sua visualização em suspensão ou sedimentado por repouso nesse caso. A presença do mesmo pode ser constatada por análise microscópica e macroscópica após centrifugação (Figura 2B). A análise microscópica da nutrição parenteral sem emulsão lipídica (Frasco 3), após repouso, mostrou a presença das formas amorfa e cristalina do fosfato de cálcio (Figura 3C). Quando a nutrição parenteral com emulsão lipídica (Frasco 2) foi analisada microscopicamente, após repouso, observou-se maior proporção de precipitado de fosfato de cálcio amorfo do que a cristalina (Figura 1). A presença do precipitado de fosfato de cálcio em nutrição parenteral sem emulsão lipídica pôde ser constatada macroscopicamente conforme mostrado nos frascos 3, 4, 7, 8, 10 e tubo 5 (Figura 1). Quando a nutrição parenteral contém emulsão lipídica foi necessária a análise microscópica do sedimento (Figura 3C) ou macroscopicamente após centrifugação (Figura 1, tubo 9).

Ressalta-se que as formulações destinadas aos pacientes prematuros, obrigatoriamente, devem conter emulsão lipídica como fonte parcial de calorias para atender as elevadas necessidades energéticas. O uso exclusivo da glicose eleva a produção de CO_2 e, devido à incapacidade de eliminação do mesmo pelo sistema respiratório do prematuro, ocorre o aumento da concentração de ácido carbônico no sangue (ASKANAZI et al., 1980b).

Assim, as análises micro e macroscópicas mostraram-se adequadas para a verificação da presença de precipitado de fosfato de cálcio em nutrição parenteral com ou sem emulsão lipídica. Os resultados estão de acordo com RAUPP et al. (1991); HANNING et al. (1989). Segundo esses autores a inspeção macroscópica e microscópica são métodos apropriados para se detectar a presença de precipitado de fosfato de cálcio em nutrição parenteral, sendo mais sensíveis que a determinação da concentração de cálcio por espectrofotometria de absorção atômica antes e após filtração com filtros com poros de $0,22\mu\text{m}$ e pela determinação do pH.

As nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP para uso pediátrico apresentam pH que varia de 5,4 a 5,7 (MARCHINI et al., 1998). A presença da solução de glicose e da solução de fosfato monobásico de potássio contribuem para o pH final das mesmas. Esses valores são considerados baixos e podem levar à ocorrência de acidose metabólica e diminuir a estabilidade da emulsão lipídica presente na formulação. Os pH das

nutrições parenterais para uso em adultos situam-se entre 5,2 e 6,2 (MARCHINI et al., 1998) e nelas são utilizadas a mistura de fosfatos mono e dibásico de potássio. Atualmente, essa mistura é o único produto com registro no Ministério da Saúde disponível como fonte de fósforo para uso intravenoso, porém o uso do fosfato monobásico com o gluconato de cálcio vem sendo utilizado, pois possibilita oferta de fósforo e de cálcio concomitantemente em concentrações iguais ou inferiores a 1 mmol/dL e 0,9 mmol/dL, respectivamente, sem o risco de provocar a formação de precipitados de fosfato de cálcio. Porém, o fornecimento desses minerais nessas concentrações é insuficiente para alguns casos, como em prematuros. Para verificar a possibilidade de se aumentar o pH das formulações, substituímos a solução de fosfato monobásico na formulação padronizada pela solução contendo a mistura de fosfatos mono e dibásico de potássio, na formulação padronizada de uso pediátrico, P4, sem acrescentar a emulsão lipídica (Tabela 11). Verificamos que o pH final aumentou de 5,50 para 6,38 (Tabela 18), porém, ocorreu a formação do precipitado de fosfato de cálcio que pode ser observado por meio de inspeção macroscópica nos frascos 3 e 4 (Figura 1). MACKAY et al. (1996) variaram o pH de nutrições parenterais e observaram que em pH 5,9 não ocorreu a formação de precipitado de fosfato de cálcio em concentrações de cálcio e de fósforo de 0,8 mmol/dL, porém, observaram a formação em pH 6,42 em concentrações de 0,6 mmol/dL de ambos. A verificação desses precipitados não é possível quando na formulação acrescentamos a emulsão lipídica, devido ao aspecto opaco que adquire, como pode ser observado no frasco 2. Quando essa formulação foi submetida à centrifugação a 6390g ocorreu a separação parcial da fase oleosa da aquosa e o precipitado de fosfato de cálcio pôde ser observado macroscopicamente no frasco 9. A elevação do pH é consequência do aumento da concentração dos íons HPO_4^{2-} que, em presença de cálcio, forma o produto CaHPO_4 , cuja solubilidade é de 30mg/dL, sendo 60 vezes menor que a do $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, cuja solubilidade é de 1800mg/dL. Dessa maneira, a substituição da forma monobásica pela mistura de fosfatos, no sentido de se elevar o pH da nutrição parenteral, tornou-se inadequada.

O aumento na concentração de fosfato monobásico em 4 vezes com relação à formulação padronizada para uso pediátrico P4, sem a adição da emulsão lipídica, acompanhado do aumento de gluconato de cálcio na mesma proporção, reduziu o pH da nutrição parenteral de 5,5 para 5,16 (Tabela 18), ocorrendo a formação do precipitado de fosfato de cálcio como pode ser observado no frasco 10 (Figura 1). Essa alternativa não foi adequada para se aumentar as quantidades de cálcio e fósforo, pois, além da redução do pH, ocorreu a formação do precipitado devido à baixa solubilidade do fosfato de cálcio.

Nas nutrições parenterais padronizadas para uso em adultos, utilizou-se como fonte de fósforo a mistura de fosfatos mono e dibásico de potássio e não se utilizou emulsão lipídica como fonte calórica por não haver a necessidade de fornecer elevadas quantidades de energia. Porém, em pacientes como os cardiopatas ou renais crônicos, nos quais é necessário restringir a oferta líquida, seria desejável que se pudesse oferecer nutrições parenterais contendo lipídios, fornecendo, assim, a quantidade total de energia adequada. Na formulação padronizada A1 elevamos a quantidade da solução constituída da mistura de fosfatos e de gluconato de cálcio em 4 vezes (Tabela 11). Observamos que o pH final aumentou de 6,19 para 6,41 e ocorreu a formação do precipitado de fosfato de cálcio. Assim, essa alternativa mostrou-se inadequada quando se deseja o aumento na oferta de cálcio e de fósforo.

O uso de soluções preparadas com substâncias orgânicas como frutose-1,6-difosfato bissódico, glicose-1-fosfato bissódico e glicerofosfato bissódico como fonte de fósforo, segundo RONCHERA et al. (1995), possibilita o fornecimento de cálcio e fósforo concomitantemente sem o risco de ocorrer a formação de precipitado de fosfato de cálcio. No Brasil, nenhuma dessas soluções para uso intravenoso está disponível comercialmente. Para o preparo dessas soluções são exigidas inicialmente as avaliações das substâncias e do produto final bem como a estabilidade frente ao processo de esterilização e as condições de armazenamento. Em nosso trabalho utilizamos o glicerofosfato bissódico.

Os resultados obtidos na análise da substância glicerofosfato de sódio (Tabela 19) estavam de acordo com as especificações exigidas pela FARMACOPÉIA... (1959) para uso farmacêutico, sendo que o teor da base anidra está acima do limite mínimo e os níveis de impureza foram abaixo dos limites máximos permitidos, estando, portanto, dentro das exigências estabelecidas.

A esterilização de uma solução preparada em veículo aquoso pode ser realizada por meio de autoclavação ou por filtração. Quando a substância é estável frente ao aquecimento, opta-se pela autoclavação, sendo esse o método utilizado em nosso trabalho e os resultados obtidos demonstram que a solução de glicerofosfato de sódio a 1mmol/mL apresentou as mesmas especificações antes e após a autoclavação quando mantidas em recipiente incolor ou âmbar. Observou-se a manutenção do pH da solução e a estabilidade do glicerofosfato frente à temperatura e foi verificada pelo teor da substância, a manutenção da osmolaridade da solução e pelos níveis de fósforo inorgânico (Tabela 20).

Os ensaios para se verificar a esterilidade, a ausência de pirogênio, as determinações físico-químicas e a verificação do aspecto macroscópico no produto final (Tabela 20) constataram que os procedimentos utilizados na preparação, filtração e esterilização da solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL são adequados para o preparo da solução na forma injetável.

A solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL, quando mantida em várias temperaturas por diferentes tempos, não apresentou alteração no aspecto macroscópico. As variações no teor do glicerofosfato de sódio nessas soluções foram inferiores a 1% e do fósforo inorgânico, quando comparado com a quantidade total de fósforo nas amostras, não apresentou variação superior a 0,02%. As variações da osmolaridade foram inferiores a 1% e o pH a 0,1 unidade (Tabela 21). O aumento no teor de fósforo inorgânico e da osmolaridade ocorreria caso houvesse a decomposição do glicerofosfato de sódio. As variações ocorridas no teor de glicerofosfato de sódio e do fosfato inorgânico possibilitam prever estabilidade superior a 24 meses à temperatura ambiente, segundo metodologia recomendada (PRISTA et al., 1990). Uma preparação mantém a sua estabilidade desde que a queda do teor dos princípios ativos não exceda a 10% ou 15% (PRISTA et al., 1990). Em nosso caso, a presença dos íons fosfatos livres seria indesejável, pois em presença de cálcio pode levar à formação de precipitado de fosfato de cálcio.

A estabilidade de soluções resultantes da mistura de glicerofosfato de sódio e gluconato de cálcio, em diferentes proporções (Tabela 22), foi comparada à estabilidade das soluções procedentes da mistura de fosfato monobásico com gluconato de cálcio (Tabela 23) e da mistura de fosfatos mono e dibásico com gluconato de cálcio (Tabela 24). Verificamos que o glicerofosfato de sódio, quando misturado em diferentes proporções com o gluconato de cálcio, apresentou maior estabilidade que o fosfato monobásico e que a mistura de fosfatos (Tabelas 22, 23 e 24).

Os resultados da Tabela 22 mostram que à temperatura ambiente a mistura de glicerofosfato de sódio com gluconato de cálcio em altas concentrações de cálcio e de fósforo mantém-se estável em todas as proporções avaliadas durante 48 horas. A precipitação ocorreu somente após 72 horas, quando as concentrações de cálcio foram superiores ou iguais a 18,5 mmol/dL. A solução de glicerofosfato de sódio a 1 mmol/mL (Anexo: D) apresenta pH alcalino de aproximadamente 9,5 e quando misturada às soluções ácidas contribui para a elevação do pH final. Esse fato associado à estabilidade com a solução de gluconato de cálcio permite prever o fornecimento de cálcio e fósforo concomitantemente em nutrição parenteral

em quantidades superiores às padronizadas, em pH próximo ao fisiológico, eliminando, dessa maneira, os riscos de precipitação que ocorre em formulações preparadas com os fosfatos inorgânicos.

Os resultados da Tabela 23 mostram que à temperatura ambiente, no período entre zero a meia hora, não ocorreu precipitação em altas concentrações de gluconato de cálcio e de fosfato monobásico. Após uma hora, as misturas, contendo altas concentrações de cálcio e fósforo, começaram a precipitar, demonstrando a influência do tempo na formação do precipitado de fosfato de cálcio. A mistura, tendo como fonte de fósforo, o fosfato monobásico e de cálcio, o gluconato de cálcio em concentrações iguais ou inferiores a 2,5 e 2,9 mmol/dL de fósforo e cálcio, respectivamente, foi estável, em pH 4,96, durante o período observado de 96 horas (Tabela 23). O período de 96 horas foi escolhido para se ter maior margem de segurança, visto que para o uso de nutrições parenterais é recomendado um período máximo de armazenagem de 24 horas em geladeira e um prazo máximo de infusão de 24 horas, totalizando 48 horas entre o preparo e o término da administração (BRASIL, 1998a).

No entanto, a infusão em prematuros dessa nutrição parenteral, cujo pH está afastado do fisiológico (7,2 a 7,4), poderá levar à acidose metabólica dependendo do volume administrado e do estado geral do paciente. Além disso, quando existe a necessidade de adição de emulsão lipídica, essa nutrição parenteral em pH 5,0 torna-se instável devido à quebra da emulsão lipídica pela inativação do estabilizante da emulsão.

Os dados da Tabela 23 mostram que o pH diminui com o aumento da quantidade de fosfato monobásico na mistura, indicando que não é adequado o aumento da concentração de fósforo quando se utiliza essa fonte de fósforo.

A Tabela 23 mostra também que, em concentrações superiores a 3,08 mmol/dL de cálcio e de 3,4 mmol/dL de fosfato, a formação do precipitado de fosfato de cálcio não ocorreu imediatamente. Aumentando-se a concentração de ambos a precipitação ocorre mais rapidamente, mesmo em pH inferiores a 4,9. Esse fato limita o fornecimento de cálcio e fósforo mesmo em nutrições parenterais preparadas em sistema glicídico, pois valores de pH baixo são inadequados para a administração parenteral devido à acidose metabólica que pode provocar.

Pode-se observar ainda que o pH da mistura diminui, quando se aumenta o volume da solução de fosfato monobásico de potássio a 1 mmol/mL, fato indesejável no preparo de

nutrições parenterais, que torna essa solução inadequada para o fornecimento de cálcio juntamente com o fósforo.

Os resultados da avaliação das misturas de fosfato mono e dibásico como fonte de fósforo e de gluconato de cálcio como fonte de cálcio mostraram que à temperatura ambiente, em baixas concentrações de fósforo (0,56 mmol/dL) e de cálcio (1,16 mmol/dL), ocorreu a precipitação no tempo zero (Tabela 24). Concentrações iguais ou inferiores a 0,11 mmol/dL de fósforo e a 0,55 mmol/dL de cálcio permaneceram estáveis durante o período observado (96 horas). Observou-se que o aumento na concentração de fósforo ocasionou a elevação do pH desde que não houvesse a formação de precipitado de fosfato de cálcio, uma vez que a mistura de fosfatos (fosfatos mono e dibásico) constitui-se em sistema tampão com pH 7,4. Quando ocorreu a formação de precipitado o pH do meio diminuiu como podemos observar nas amostras 1 e 2 da Tabela 24. Portanto, quando se deseja fornecer cálcio e fósforo, concomitantemente, em nutrição parenteral em pH superior a 6,0, a fonte de fósforo deverá ser a mistura de fosfato monobásico e dibásico. Porém essa mistura, constituída de fosfato mono e dibásico com gluconato de cálcio, permite o fornecimento de cálcio e fósforo em quantidades inferiores à mistura constituída de fosfato monobásico e gluconato de cálcio.

Analisando-se os resultados das Tabelas 23 e 24 verificamos a influência do pH na formação do precipitado de fosfato de cálcio. Em pH 4,96 não ocorreu precipitado quando as concentrações de cálcio e fósforo foram 2,9 e 2,5 mmol/dL, respectivamente. Em pH 6,21, em concentrações respectivas de 0,77 mmol/dL de cálcio e 0,74 mmol/dL de fósforo verificou-se a presença do precipitado.

Os resultados da Tabela 25 mostram que os pH determinados das formulações contendo glicerofosfato de sódio situaram-se entre 6,29 (PF7) a 7,45 (PI1), estando, portanto, mais próximo do pH do sangue (7,4) quando comparadas com as formulações preparadas com o fosfato monobásico, cujos valores foram menores que 5,53. O pH das nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP aumenta com o aumento da concentração de fósforo quando se utiliza como fonte a solução de glicerofosfato de sódio e diminui quando se utiliza a solução de fosfato monobásico de potássio.

Analisando-se os resultados da Tabela 26, verificamos que o aumento da temperatura acelerou a formação do precipitado de fosfato de cálcio em formulações preparadas com fosfato monobásico. O aumento das concentrações de gluconato de cálcio e fosfato monobásico favoreceu a ocorrência de precipitado, e em concentrações de 4 mmol/100 mL de

fósforo e de 3,712 mmol/100 mL de cálcio a precipitação ocorreu 4 horas após o preparo. Apenas as formulações PD, cujas concentrações de cálcio e fósforo são próximas às padronizadas, não precipitaram durante o período observado. Esses valores demonstraram que o aumento nas quantidades de gluconato de cálcio e fosfato monobásico, em nutrições parenterais padronizadas para uso pediátrico sem a adição de emulsão lipídica, aumenta o risco da formação do precipitado de fosfato de cálcio. No entanto, os dados da Tabela 27 mostram que não ocorreu precipitação em nenhuma formulação de nutrição parenteral para uso pediátrico padronizada no HCFMRP-USP contendo glicerofosfato de sódio 1 a mmol/mL e gluconato de cálcio a 10% p/v (0,232 mmol/mL), em quantidades de até 4 mmol/100 mL de fósforo e a 3,712 mmol/100 mL de cálcio, em nenhuma condição de temperatura de estocagem (1 a 5).

Esses resultados confirmaram a previsão da possibilidade de maior fornecimento de cálcio e fósforo nas formulações padronizadas sem o risco de precipitação, como observado nas misturas contendo apenas o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio na Tabela 22.

Comparando-se os resultados das Tabelas 26 e 27, verificou-se maior compatibilidade entre o cálcio e o fósforo quando a fonte de fósforo utilizada foi a solução de glicerofosfato de sódio e menor quando se utiliza a solução de fosfato monobásico de potássio, quando utilizadas no preparo de nutrições parenterais para uso pediátrico padronizadas no HCFMRP-USP.

Os resultados da Tabela 28 mostram que o pH das nutrições parenterais para uso em adultos padronizadas no HCFMRP-USP quando preparadas com a solução de glicerofosfato de sódio ou com solução de fosfatos (mono e dibásico) são próximos, quando se utiliza quantidades equivalentes de fósforo e de cálcio e o pH aumenta com o aumento da concentração de fósforo para ambas as fontes. Esses resultados mostram que, utilizando-se a solução de glicerofosfato de sódio como fonte de fósforo em nutrição parenteral para uso em adultos os valores de pH da mesma, são próximos aos valores observados quando se utiliza a mistura de fosfatos. Porém, a Tabela 29 mostra que, em formulações contendo a mistura de fosfato mono e dibásica, ocorreu a precipitação, indicando não ser essa uma fonte segura para fornecer fósforo juntamente com o cálcio em quantidades superiores às padronizadas. Os resultados das Tabelas 25, 26, 28 e 29 mostram que, quando se utilizam as fontes inorgânicas de fósforo juntamente com o cálcio em determinadas condições de pH e de temperatura e em determinadas concentrações de cálcio e fósforo, a formação do precipitado de fosfato de cálcio não ocorreu imediatamente, podendo levar horas. Esse fato pode possibilitar a

instalação de nutrição parenteral em sistema glicídico com aspecto límpido e durante a infusão ocorrer a precipitação, como descrito por KNOWLES et al. (1989), resultando no desenvolvimento de pneumonia intersticial granulomatosa difusa secundária devido à deposição de fosfato de cálcio. Nas formulações que utilizaram como fonte de fósforo o glicerofosfato de sódio e o gluconato de cálcio como fonte de cálcio não se observou a formação de precipitado de fosfato de cálcio, mesmo em quantidades crescentes desses elementos (Tabela 30). Indicando, dessa maneira, que o glicerofosfato de sódio pode, que essa solução pode na ausência de emulsão lipídica, ser acrescentada em quantidades superiores às padronizadas. RODELL & LINDEN (1989) verificaram que o uso de glicerofosfato de sódio em nutrições parenterais possibilitou a mistura de cálcio e fósforo em concentrações de 40 mmol/L e de 100 mmol/L, respectivamente, superiores às utilizadas em nosso trabalho, sem a formação de precipitado de fosfato de cálcio.

RAUPP et al. (1991) avaliaram turbidimetricamente, macro e microscopicamente, e verificaram que formulações de nutrição parenteral em sistema glicídico permaneceram estáveis quando mantidas a 24°C por 48 horas e à 37°C por 5 horas, contendo altas concentrações de cálcio (5,6 mmol/100 mL) na forma de gluconato de cálcio e de fósforo, (4,8 mmol/100 mL) na forma de glicerofosfato de sódio, superiores àquelas utilizadas em nosso trabalho, porém não avaliaram as formulações em sistema lipídico. Em formulações contendo baixas concentrações de aminoácidos (1,25% p/v) e de glicose (5% p/v) ocorreram precipitações após mantidas a 37°C por 5 horas.

DRISCOLL et al. (1997) demonstraram, por meio de estudos comparativos, com avaliação macroscópica, que nutrições parenterais no sistema glicídico contendo 3 vezes as quantidades de cálcio e de fósforo recomendadas pela R.D.A. para pacientes com peso entre 40 e 70 kg, que o glicerofosfato de sódio apresentou compatibilidade com o cálcio superior ao fosfato de sódio e que não apresenta formação de precipitado de fosfato de cálcio após decorridos 48 horas da mistura, não sendo avaliadas no sistema lipídico. As R.D.A. de cálcio e de fósforo para pacientes com peso entre 40 e 70 kg são de 800 a 1200 mg/dia para ambos (MAHAN & ARLIN, 1992).

Os resultados da Tabela 29 mostram que não ocorre a formação do precipitado de fosfato de cálcio em nenhuma formulação M e N, no período observado, e que o aumento da temperatura acelerou a formação do precipitado de fosfato de cálcio em formulações preparadas com a mistura de fosfatos a 2 mEq/mL (fósforo a 1,12 mmol/mL).

Os resultados das Tabelas 32, 33 e 34 mostram que, utilizando-se a solução de glicerofosfato de sódio juntamente com a solução de gluconato de cálcio em quantidades de 4 mmol/100 mL e 3,712 mmol/100 mL, respectivamente, em nutrições parenterais para uso pediátrico com emulsão lipídica e para adultos sem emulsão lipídica padronizadas no HCFMRP-USP, não ocorreu a formação do precipitado de fosfato de cálcio quando mantidas em condições similares às usuais. Isto é, infusão durante 24 horas à temperatura ambiente após o preparo ou infusão durante 24 horas à temperatura ambiente após o armazenamento por um período máximo de 24 horas, sob refrigeração.

RONCHERA et al. (1995) avaliaram macroscopicamente nutrições parenterais sem emulsão lipídica e microscopicamente nutrições parenterais com emulsão lipídica, verificando serem estáveis, sem a formação de precipitado de fosfato de cálcio e sem aumento do tamanho das gotículas de gordura, por 72 horas, quando armazenadas a 5°C e a 25°C em pH entre 5,6 e 5,72, sem proteção da luz, em concentrações menores que 0,49 mmol/dL de cálcio e de 1 mmol/dL de fósforo do que aquelas utilizadas em nosso trabalho, utilizando-se como fonte o cloreto de cálcio e o glicerofosfato de sódio, respectivamente. Observaram que, apesar do uso não recomendado de fonte inorgânica de cálcio, não ocorreu precipitação.

A utilização de fonte inorgânica de fósforo, utilizando-se a solução de fosfato mono ou dibásica de sódio e/ou de potássio, é tradicional, porém, limita o fornecimento de cálcio e fósforo concomitantemente em quantidades necessárias para pacientes pediátricos (RAUPP et al., 1991; RONCHERA et al., 1995).

Fosfatos orgânicos na forma sódica são aprovados para serem utilizados em nutrições parenterais em diversos países da Europa (Alemanha, Áustria, Espanha, França e Itália), particularmente para prematuros (RAUPP et al., 1991; RONCHERA et al., 1995).

LARSON et al. (1994) verificaram que o glicerofosfato de sódio e a glicose-1-fosfato, quando administrados por via intravenosa em ratos, apresentam a mesma biodisponibilidade que fosfatos inorgânicos administrados em dietas padrão e mantêm o mesmo ganho de peso, porém quando recebem dietas sem fósforo o ganho de peso é significativamente menor.

LARSON et al. (1992) administraram nutrições parenterais em ratos verificando o exame histológico do fígado, baço, pulmões, coração, timo e rins. Observaram que o ganho de peso corporal, peso dos órgãos, equilíbrio ácido-base, a contagem de células brancas e vermelhas do sangue e o hematócrito não apresentaram diferenças quando foi administrado,

em grupos separados, o glicerofosfato de sódio e o fósforo inorgânico em nutrições parenterais contendo ferro.

Devido à alta necessidade de sódio em prematuros a combinação com o sódio não representa desvantagem quando se utiliza como fonte de fósforo o glicerofosfato ou a glicose-1-fosfato na forma sódica (RAUPP et al., 1991).

O glicerofosfato de sódio é hidrolisado no plasma pela fosfatase alcalina e resulta na formação de fosfato inorgânico e glicerol (COSTELLO et al., 1995).

O uso de fosfato orgânico na forma de glicose-1-fosfato melhora o balanço do cálcio, magnésio e fósforo quando comparado com o uso de fosfato inorgânico na forma de fosfato monobásico de potássio (TORMO et al., 1994).

AKAMINE et al. (1999) verificaram que a glicose-1-fosfato dissódico e o glicerofosfato dissódico apresentam perfis farmacocinéticos equivalentes quando administrados por via intravenosa.

A comprovação de: 1-) que o uso da solução de glicerofosfato de sódio em nutrições parenterais padronizadas no HCFMRP-USP para uso pediátrico em quantidades equivalentes às de fosfato monobásico eleva o pH das formulações para valores próximas ao pH do sangue; 2-) que não ocorrem a formação de precipitado de fosfato de cálcio, em períodos superiores a 48 horas em condições similares às de administração em concentrações iguais ou inferiores de cálcio de 3,712 mmol/dL e de fósforo de 4 mmol/dL em nutrições parenterais, padronizadas no HCFMRP-USP, para uso pediátrico e em adultos; 3-) que o glicerofosfato de sódio apresenta biodisponibilidade equivalente aos fosfatos inorgânicos (LARSON et al., 1994), sugere que a solução pode ser considerada como fonte recomendável de fósforo quando se deseja administrar em nutrição parenteral cálcio e fósforo concomitantemente.

6 CONCLUSÕES

1 O glicerofosfato de sódio em solução aquosa a 1 mmol/mL:

1.1 apresenta estabilidade quando submetida à esterilização pelo método de vapor sob pressão a 110°C/30 min ou a 120°C/15min;

1.2 apresenta estabilidade quando mantido à temperatura ambiente por um período estimado superior a 24 meses. De forma conclusiva, essa deve ser comprovada armazenando-se à temperatura ambiente;

1.3 apresenta maior estabilidade quando comparado com a solução de fosfatos monobásico de potássio em presença de gluconato de cálcio;

1.4 apresenta maior estabilidade quando comparado com a solução composta pela mistura de fosfato monobásico com bibásico em presença de gluconato de cálcio;

1.5 possibilita maior oferta de fósforo e de cálcio concomitante-mente em nutrição parenteral, sem precipitados;

1.6 possibilita o fornecimento de fósforo sem a necessidade da redução indesejada do pH das nutrições parenterais;

1.7 possibilita o fornecimento de sódio em nutrições parenterais sem o correspondente fornecimento de cloreto.

2 O aumento da temperatura das nutrições parenterais favorece a formação de precipitados de fosfato de cálcio quando se utiliza como fonte de fósforo as soluções contendo fósforo inorgânico.

3 A avaliação macroscópica é um método sensível para se detectar a presença do precipitado de fosfato de cálcio em nutrições parenterais preparadas em sistema glicídico.

4 A avaliação microscópica após a sedimentação ou centrifugação é um método sensível para se detectar a presença do precipitado de fosfato de cálcio em nutrições parenterais preparadas em sistema lipídico.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, S. A. et al. Hypercalciuria in premature infants receiving high mineral-containing diets. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 18, n. 1, p. 20-4, Jan. 1994.

AIRES, M. M. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999.

AKAMINE, D. et al. Perfil farmacocinético da administração parenteral de fósforo orgânico em coelhos. *Rev. Bras. Nutr. Clín.*, v. 14, p. 99, Jul-Set. 1999. Suplemento 1.

ALLWOOD, M.C.; KEARNEY, M.C. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition*, v. 14, n. 9, p. 697-706, Sept. 1998.

AMBUHL, P. M. et al. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 34, n. 5, p. 875-83, Nov. 1999.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*, v. 60, n. 4, p. 519-30, Oct. 1985.

ANDERSON, T. L. et al. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J. Pediatr.*, v. 94, n. 6, p. 947-51, Jun. 1979.

ANG, S. D.; CANHAN, J. E.; DALY, J. M. Parenteral infusion with an admixture of amino acids, dextrose, and fat emulsion solution: compatibility and clinical safety. *JPEN*, v. 11, n. 1, p. 23-7, Jan-Feb. 1987.

ANNINO, J. S. *Química clínica: princípios e métodos*. 4. ed. São Paulo, Ed. Manole, 1978.

ASKANAZI, J. et al. Respiratory distress secondary to a high carbohydrate load: a case report. *Surgery*. v. 87, n. 5, p. 596-8, May. 1980a.

ASKANAZI, J. et al. Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA*, v. 243, n. 14, p. 1444-7, Apr. 1980b.

ASKANAZI, J. et al. Nutrition for the patient with respiratory failure: glucose vs, fat. *Anesthesiology*. v. 54, n. 5, p. 373-7, May. 1981.

ATKINSON, S. A. Calcium and phosphorus requirements of low birth weight infants: a nutritional and endocrinological perspective. *Nutr. Rev.*, v. 41, n. 3, p. 69-78, Mar. 1983.

BARAT, A. C. et al. Effect of amino acid solutions on total nutrient admixture stability. *JPEN*, v. 11, n. 4, p. 384-8, Jul-Aug. 1987.

BERKELHAMMER, C. et al. Inorganic phosphorus reduces hypercalciuria during total parenteral nutrition by enhancing renal tubular calcium absorption. *JPEN*, v. 2, n. 3, p. 142-6, May-Jun. 1978.

BERNER, Y. N.; SHIKE, M. Consequences of phosphate imbalance. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 8, p. 121-48, 1988.

BETTNER, F. S.; STENNET, D. J. Effects of pH, temperature, concentration, and time on particle counts in lipid-containing total parenteral nutrition admixtures. *JPEN*, v. 10, n. 4, p. 375-80, Jul-Aug. 1986.

BHATIA, J. et al. The effect of phototherapy on amino acid solutions containing multivitamins. *J. Pediatr.*, v. 96, n. 2, p. 284-6, Feb. 1980.

BHATIA, J. et al. Riboflavin enhances photo-oxidation of amino acids under simulated clinical conditions. *JPEN*, v. 7, n. 3, p. 277-9, May-Jun. 1983.

BISHOP, M. L.; DEBEN-ENGELKIRK, J. L.; FODY, E. P. *Clinical chemistry: principles, procedures, correlations*. 3.ed. New York, Lippincott, 1996.

BLACK, C. D.; POPOVICH, N. G. Stability of intravenous fat emulsions. *Arch. Surg.*, v. 115, p. 891, Jul. 1980.

BOWMAN, B. B.; NGUYEN, P. Stability of thiamin in parenteral nutrition solutions. *JPEN*, v. 7, n. 6, p. 567-8, Nov-Dec. 1983.

BRASIL. Leis, Decretos. Portaria 500 de 09/10/97. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para soluções parenterais de grande volume. *Diário Oficial da União*, Brasília, 13 Out. 1997, n. 197, p. 22996-3027.

BRASIL. Leis, Decretos. Portaria 272 de 08/04/98. Dispõe sobre Regulamento Técnico e os requisitos mínimos exigidos para terapia de nutrição parenteral. *Diário Oficial da União*, Brasília, 23 Abr. 1998a. Seção I, p. 2-15.

BRASIL. Leis, Decretos. Portaria 337 de 14/04/98. Dispõe sobre Regulamento Técnico e os requisitos mínimos exigidos para terapia de nutrição enteral. *Diário Oficial da União*, Brasília, 23 Apr. 1998b, Seção I, p. 2-15.

BROWN, R. J. K.; WALLIS, P. G. Hypoglycemia in the newborn infant. *Lancet*, v. 1, n. 7294, p.1278-82, Jun. 1963.

BROWN, R.; QUERCIA, R. A.; SIGMAN, R. Total nutrient admixture: a r. *JPEN*, v. 10, n. 6, p. 650-8, Nov-Dec. 1986.

BUCHMAN, A.; KLISH, W. J. *Manual de suporte nutricional*. São Paulo, Manole, 1998.
CALLENBACH, J. C. et al. Etiologic factors in rickets of very low-birth-weight infants. *J. Pediatr.*, v. 98, n. 5, p. 800-5, May. 1981.

CERRA, F. B. et al. Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN.*, v. 9, n. 3, p. 288-95, May-Jun. 1985.

CERRA, F. B. The role of nutrition in the management of metabolic stress. *Crit. Care. Clin.*, v. 2, n. 4, p. 807-19, Oct. 1986.

CHEN, M. F.; BOYCE JR., H. W.; TRIPLETT, L. Stability of the B vitamins in mixed parenteral solution. *JPEN*, v. 7, n. 5, p. 462-4, Sept.-Oct. 1983.

CHESSEX, P. et al. Role of the source of phosphate salt in improving the mineral balance of parenterally fed low birth weight infants. *J. Pediatr.*, v. 116, n. 5, p. 765-72, May. 1990.

CHRISANDERSON, D. et al. Metabolic complications of total parenteral nutrition: effects of a nutrition support service. *JPEN*, vol. 20, n. 3, p. 206-10, May-Jun. 1996.

COSTELLO, I.; POWELL, C.; WILLIAMS, A. F. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch. Dis. Child.*, v. 73, n. 1, p. 44-5, Jul. 1995.

COTTER, R. et al. A metabolic comparison of a pure long-chain triglyceride lipid emulsion (LCT) and various medium-chain triglyceride (MCT) combination emulsion in dogs. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 45, n. 5, p. 927-39, May 1987.

DAHL, G. B.; JEPPSSON, R. I.; TENGBORN, H. J. Vitamin stability in a TPN mixture stored in na EVA plastic bag. *J. Clin. Hosp. Pharm.*, v. 11, n. 4, p. 271-9, Aug. 1986.

DAWES, R. F. et al. Metabolic studies of a lipid emulsion containing medium-chain triglyceride in total parenteral nutrition infusions. *Wed. J. Surg.*, v. 10, n. 1, p. 38-46, Feb. 1986.

DEITEL, M. et al. Emulsion stability in a total nutrient admixture for total parenteral nutrition. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 11, n. 1, p. 5-10, Feb. 1992.

DENNISON, A. R.; BALL, M.; HANDS, L. J. Total parental nutrition using conventional and medium chain triglycerides: effect on liver function tests, complement, and nitrogen balance. *JPEN*, v. 12, n. 1, p. 15-9, Jan-Feb. 1988.

DIMMICK, J. E.; KALOUSEK, D. K. *Developmental pathology of the embryo and fetus*. New York, J. B. Lippincott, 1992.

DRISCOLL, D. F.; BAPTISTA, R. J.; BISTRAN, B. R. Practical considerations regarding the use of total nutrient admixtures. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 43, n. 2, p. 416-9, Feb. 1986.

DRISCOLL, D. F.; NEWTON, D. W.; BISTRAN, B. R. Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 51, n. 22, p. 2834-6, Nov. 1994.

DRISCOLL, D. F. et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am. J. Health-Syst Pharm.*, v. 52, n. 6, p. 623-34, Mar. 1995.

DRISCOLL, D. F.; BACON, M. N.; BISTRAN, B. R. Effects of in line filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures. *JPEN*, v. 20, n. 4, p. 296-301, Jul-Aug. 1996.

DRISCOLL, D. F. et al. Compatibility of inorganic vs organic phosphate salts in TPN admixtures. *All One News Letter*, n. 16, p. 4, 1997.

DUDRICK, S. J. et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*, v. 64, n. 1, p. 134-42, Jul. 1968.

DUKE JR., J. H. et al. Contribution of protein to caloric expenditure following injury. *Surgery*, v. 68, n. 1, p. 168-74, Jul. 1970.

DUNHAM, B. et al. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN*, v. 15, n. 6, p. 608-11, Nov-Dec. 1991.

DWECK, H. S.; CASSADY, G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight: I. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weight 1,100 grams or less. *Pediatrics*, v. 53, n. 2, p. 1989-95, Feb. 1974.

EGGERT, L. D. et al. Calcium and phosphorus compatibility in parenteral nutrition solutions for neonates. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 39, n. 1, p. 49-53, Jan. 1982.

FARMACOPÉIA brasileira. 2. ed. Rio de Janeiro, Indústria Gráfica Siqueira, 1959.

FELIG, P. The glucose-alanine cycle: a r. *Metabolism*, v. 22, n. 2, p. 179-207, Feb. 1973.

FISCHER, J. E. *Nutrição parenteral*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 51, n. 11, p. 1427-8, Jun. 1994.

FOX, H. A.; KRASNA, I. H. Total intravenous nutrition by peripheral vein in neonatal surgical patients. *Pediatrics*, v. 52, n. 1, p. 14-20, Jul. 1973.

FRÉJAVILLE, J. P.; KAMOUN, P. *Manual de exames de laboratório - 500 exames*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1989. p. 308-21.

FUHRMAN, B. P. Hypocalcemia and critical illness in children. *J. Pediatr.*, v. 114, n. 6, p. 990-1, Jun. 1989.

GELFAND, R. A.; HENDLER, R. G.; SHERWIN, R. S. Dietary carbohydrate and metabolism of ingested protein. *Lancet*, v. 1, n. 8107, p. 65-8, Jan. 1979.

GILES, M. M. et al. Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants. *J. Pediatr.*, v. 110, n. 4, p. 591-8, Apr. 1987.

GLASGOW, J. F. T.; THOMAS, P. S. Rachitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch. Dis. Child.*, v. 52, n. 4, p. 268-73, Apr. 1977.

GLASS, E. J. et al. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch. Dis. Child.*, v. 57, n. 5, p. 373-6, May 1982.

GOLDSMITH, M. A. et al. Gluconato calcium therapy and neonatal hypercalciuria. *Am. J. Dis. Child.*, v. 135, n. 6, p. 538-43, Jun. 1981.

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. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 48, n. 5, p. 1324-42, Nov. 1988.

GRZEGORZEWSKA, I.; CZARNECKI, A. The influence of electrolytes on fat emulsions stability in total parenteral nutrition mixtures. *Acta. Pol. Pharm.*, v. 52, n. 1, p. 17-20, Jan-Feb. 1995.

GUPTA, V.; ALLWOOD, M. C.; LOUIE, N. Stability of vitamins in total parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 43, n. 9, p. 2132-43, Sept. 1986.

GUYTON, A.; HALL, J. E. *Textbook of medical physiology*. 9. ed. London, W. B. Saunders, 1996. p. 380-1.

HANNING, R. M.; MITCHELL, M. K.; ATKINSON, S. A. In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *J. Pediatr. Gastroen-terol. Nutr.*, v. 9, n. 1, p. 67-72, Jul. 1989.

HEIRD, W. C. et al. Hyperammonemia resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic l-amino acids: a preliminary report. *J. Pediatr.*, v. 81, n. 1, p. 162-5, Jul. 1972.

HENRY, J. B. *Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais*. 16. ed. São Paulo, Manole, 1989. v. 1.

HENRY, R. S. et al. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 37, n. 5, p. 673-4, May 1980.

HILL, S. E. et al. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN*, v. 20, n. 1, p. 81-7, Jan-Feb. 1996.

HORSMAN, A. et al. Osteopenia in extremely low birth weight infants. *Arch. Dis. Child.*, v. 64, n. 4, p. 485-8, Apr. 1989a.

HORSMAN, A. et al. Bone mineral accretion rate and calcium intake in preterm infants. *Arch. Dis. Child.*, v. 64, n. 7, p. 910-8, Jul. 1989b.

HULL, R. L. Physiochemical considerations in intravenous hyperalimentation. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 31, n. 3, p. 236-43, Mar. 1974.

IKEDA, K.; SUITA, S. Total parenteral nutrition using peripheral veins in surgical neonates. *Arch. Surg.*, v. 112, n. 9, p. 1045-9, Sept. 1977.

ISAACS, J. W. et al. Parenteral nutrition of adults with a 900 milliosmolar solution via peripheral veins. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 30, n. 4, p. 552-9, Apr. 1977.

JEEVANANDAM, M.; HOLADAY, N. J.; VOSS, T. Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients. *Nutrition*, v. 11, n. 3, p. 275-84, May-Jun. 1995.

JURGENS JR., R. W.; HENRY, R. S.; WELCO, A. Amino acid stability in a mixed parenteral nutrition solution. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 38, n. 9, p. 1358-9, Sept. 1981.

KIMURA, S. et al. Effects of alternate and simultaneous administrations of calcium and phosphorus on calcium metabolism in children receiving total parenteral nutrition. *JPEN*, v. 10, n. 5, p. 513-6, Sept.-Oct. 1986.

KNIGHT, P. J.; BUCHANAN, S.; CLAYWORTHY JR., W. Calcium and phosphate requirement of preterm infants who require prolonged hyperalimentation. *JAMA*, v. 243, n.12, p. 1244-6, Mar. 1980.

KNIGHT, P.; HEER, D.; ABDENOUR, G. Ca x P and Ca/P in the parenteral feeding of preterm infants. *JPEN*, v. 7, n. 2, p. 110-4, Mar-Apr. 1983.

KNOWLES, J. B. et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complications of home total parenteral nutrition. *JPEN*, v. 13, n. 2, p. 209-13, Mar-Apr. 1989.

KOO, W. W. et al. Parenteral nutrition for infants: effect of high versus low calcium and phosphorus content. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 6, n. 1, p. 96-104, Jan-Feb. 1987.

KOO, W. W. et al. Minimal vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants receiving parenteral nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 8, n. 2, p. 224-33, Feb. 1989.

KULKARNI, P. B. et al. Rickets in very low-birth-weight infants. *J. Pediatr.*, v. 96, n. 2, p. 249-52, Feb. 1980.

KUWAHARA, T. et al. Experimental infusion phlebitis: importance of titratable acidity on phlebotic potential of infusion solution. *Clin. Nutr.*, v. 15, n. 3, p. 129-32, Jun. 1996.

LARSON, L. et al. Utilisation of glycerophosphate in total parenteral nutrition (TPN) in the rat. *Clin. Nutr.*, v. 11, n. 1, p. 112-4, 1992.

LARSON, L.; CARNEHEIN, C.; WENNBERG, A. Organic phosphate given intravenously promotes a normal weight gain in rats receiving a phosphate-free diet. *Clin. Nutr.*, v. 13, n. 1, p. 54, 1994.

LAVOIE, J. C. et al. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics*, v. 99, n. 3, p. E61-5, Mar. 1997.

LIMA, L. A. et al. Neonatal parenteral nutrition with a fat emulsion containing medium chain triglycerides. *Acta Paediatr. Scand.*, v. 77, n. 3, p. 332-9, May 1988.

LOTZ, M.; ZISMAN, E.; BARTTER, F. C. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N. Engl. J. Med.*, v. 278, n. 8, p. 409-15, Feb. 1968.

LUCAS, A. et al. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch. Dis. Child.*, v. 64, n. 7, p. 902-9, Jul. 1989.

MACFADYEN JR., B. V.; DUDRICK, S. J.; RUBERG, R. L. Management of gastrointestinal fistulas with parenteral hyperalimentation. *Surgery*, v. 74, n. 1, p. 100-5, Jul. 1973.

MACKAY, M. W.; FITZGERALD, K. A.; JACKSON, D. The solubility of calcium and phosphate in two specialty amino acid solutions. *JPEN*, v. 20, n. 1, p. 63-6, Jan-Feb. 1996.

MACMAHON, P. et al. Association of mineral composition of neonatal intravenous feeding solutions and metabolic bone disease of prematurity. *Arch. Dis. Child.*, v. 64, n. 4, p. 489-93, Apr. 1989a.

MACMAHON, P. et al. Parenteral nutrition in patients with diabetes mellitus: theoreti and practical considerations. *JPEN*, v. 13, n. 5, p. 545-53, Sep-Oct. 1989b.

MAHAN, L. K.; ARLIN, M. T. *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 8. ed. São Paulo: Roca, 1992.

MARCHINI, J. S. et al. Nutrição parenteral: princípios gerais, formulários de prescrição e monitorização. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 31, n. 1, p. 62-72, Jan-Mar. 1998.

MERCK Index. 12. ed. Whitehouse Station, Merck, 1996.

MILLER, R. R.; MENKE J. A.; MENTSER, M. I. Hypercalcemia associated with phosphate depletion in the neonate. *J. Pediatr.*, v. 105, n. 5, p. 814-7, Nov. 1984.

MINTON, D. S.; STEICHEN, J. J.; TSANG, R. C. Bone mineral content in term and preterm appropriate-for-gestacional-age infants. *Pediatrics*, v. 95, n. 6, p. 1037-42, Dec. 1979.

MIRTALLO, J. et al. Safe practices for parenteral nutrition formulations. *J. Parent. Ent. Nutr.*, v. 22, n. 2, p. 49-66, Apr. 1998.

MONTERO, C. G. et al. Thiamine stability in parenteral nutrition. *Nutr. Hosp.*, v. 5, n. 1, p. 32-5, Jan-Feb. 1990.

NELIGAN, G. A.; ROBSON, E.; WATSON, J. Hypoglycemia in the newborn a sequel of intrauterine malnutrition. *Lancet*, v. 1, n. 15, p. 1282-4, Jun. 1963.

NELSON, W. E. *Tratado de pediatria*. 15.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997. v. 1.

NIEMIEC JR., P. W.; VANDERVEEN T. W. Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 41, n. 5, p. 893-911, May 1984.

NORDFJELD, K. et al. Storage of mixtures for total parenteral nutrition III. Stability of vitamins in TPN mixtures. *J. Clin. Hosp. Pharm.*, v. 9, n. 4, p. 293-301, Dec. 1984.

OBLADEN, M. et al. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. *Acta Pediatr.*, v. 87, n. 6, p. 685-91, Jun. 1998.

OSTREA JR., E. M.; GREENE, C. D.; BALUN, J. E. Decomposition of TPN solutions exposed to phototherapy. *J. Pediatr.*, v. 100, n. 4, p. 669-70, Apr. 1982.

PALUZZI, M.; MEGUID, M. M. A prospective randomized study of the optimal source of nonprotein calories in total parenteral nutrition. *Surgery*, v. 102, n. 4, p. 711-7, Oct. 1987.

PAMPERI, H.; KLEINBERGER, G. Stability of intravenous fat emulsions. *Arch. Surg.*, v. 117, n. 6, p. 859-60, Jun. 1982.

PARRY, V. A.; HARRIE, K. R.; MCINTOSH-LOWE, N. L. Effect of various nutrient ratios on the emulsion stability of total nutrient admixture. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 43, n. 12, p. 3017-22, Dec. 1986.

PELEGANO, J. F. et al. Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 12, n. 3, p. 351-5, Apr. 1991.

POMERANCE, H. H.; RADER, R. E. Crystal formation: a new complication of total parenteral nutrition. *Pediatrics*, v. 52, n. 6, p. 864-6, Dec. 1973.

POOLE, R. L.; RUPP, C. A.; KERNER, J. A. Calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *JPEN*, v. 7, n. 4, p. 358-60, Jul-Aug. 1983.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 3.ed. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

RAUPP, P. et al. Glycero-vs-glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *JPEN*, v. 15, n. 4, p. 469-73, Jul-Aug. 1991.

RICOUR, C.; MILLOT, M.; BALSAN, S. Phosphorus depletion in children on long-term total parenteral nutrition. *Acta Paediatr. Scand.*, v. 64, n. 3, p. 385-92, May 1975.

RIGGLE, M. A.; BRANDT, R. B. Decrease of available vitamin A in parenteral nutrition solutions. *JPEN*, v. 10, n. 4, p. 388-92, Jul-Aug. 1986.

ROBINSON, L. A.; WRIGHT, B. T. Central venous catheter occlusion caused by body-heat-mediated calcium phosphate precipitation. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 39, n. 1, p. 120-1, Jan. 1982.

RODELL, O.; LINDÉN, M. Compatibility of calcium and phosphorus in TPN solutions. *Clin. Nutr.*, v. 8, n. 1, p. 89, 1989.

ROMBEAU, J. L.; ROLANDELLI, R. H. Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistula short bowel syndrome. *Surg. Clin. North. Am.*, v. 67, n. 3, p. 551-71, Jun. 1987.

ROMBEAU, J. L.; CALDWELL, M. D. *Parenteral nutrition. Clin. Nutr.* 2.ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1990.

RONCHERA, C. L.; JIMENEZ, N. V.; PEIDRO, J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin. Nutr.*, v. 14, p. 373-80, 1995.

ROWE, J. C. et al. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N. Engl. J. Med.*, v. 300, n. 6, p. 293-6, Feb. 1979.

ROWE, J. et al. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: Evidence for inadequate dietary phosphorus. *J. Pediatr.*, v. 104, n. 1, p. 112-7, Jan. 1984.

RUBECZ, I. et al. Energy metabolism, substrate utilization, and nitrogen balance in parenterally fed postoperative neonates and infants. *J. Pediatr.*, v. 98, n. 1, p. 42-6, Jan. 1981.

RUBIN, M. et al. Catheter obstruction: analysis of filter content of total nutrient admixture. *JPEN*, v. 13, n. 6, p. 641-3, Nov-Dec. 1989.

RUTTEN, P. et al. Determination of optimal hyperalimentation infusion rate. *J. Surg. Res.*, v. 18, n. 5, p. 477-83, May 1975.

SAGY, M. et al. Phosphate-depletion syndrome in a premature infant fed human milk. *J. Pediatr.*, v. 96, n. 4, p. 683-5, Apr. 1980.

SAUER, P. et al. Glucose oxidation in neonates, indirect calorimetry or stable isotopes ? *Pediatr. Res.*, v. 18, n. 8, p. 804, Aug. 1984.

SCHANLER, R. J.; ABRAMS, S. A. Postnatal attainment of intrauterine macromineral accretion rates in low birth weight infants fed fortified human milk. *J. Pediatr.*, v. 126, n. 3, p. 441-7, Mar. 1995.

SCHANLER, R. J.; GARZA, C.; SMITH, E. O. Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: results os macromineral balance studies. *J. Pediatr.*, v. 107, n. 5, p. 767-4, Nov. 1985.

SCHUETZ, D. H.; KING, J. C. Compatibility and stability of eletrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids in solution. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 35, n. 1, p. 33-44, Jan. 1978.

SHAW, J. C. L. Evidence for defective skeletal mineralization in low-birthweight infants: the absorption of calcium and fat. *Pediatrics*, v. 57, n. 1, p. 16-25, Jan. 1976.

SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. Ed., Pennsylvania, Williams & Wilkins, 1999.

SIM, A. J. W. et al. Glucose promotes whole-body protein synthesis from infused amino acids in fasting man. *Lancet*, v. 1, n. 8107, p. 68-71, Jan. 1979.

SKIBSTED, L. H.; KILDE, G. Dissociation constant of calcium gluconate. Calculations from hydrogen ion and calcium ion activities. *Dan. Tidsskr. Farm.*, v. 46, n. 2, p. 41-6, 1972.

SMITH, J. L.; CANHAM, J. E.; WELLS, P. A. Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. *JPEN*, v. 12, n. 4, p. 394-402, Jul-Aug. 1988a.

SMITH, J. L.; CANHAM, J. E.; KIRKLAND, W. D. et al. Effect of intralipid, amino acids, container, temperature, and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. *JPEN*, v. 12, n. 5, p. 478-83, Sept.-Oct. 1988b.

SOLASSOL, C. et al. New techniques for long-term intravenous feeding: an artificial gut in 75 patients. *Ann. Surg.*, v. 179, n. 4, p. 519-22, Apr. 1974.

TANNURI, U.; TELLES JR., M. *Suporte nutricional em pediatria*. São Paulo, Atheneu, 1994. p. 11-21.

TANNURI, U. et al. Long-term stability of lipid emulsions with parenteral nutrition solutions. *Nutrition*, v. 8, n. 2, p. 98-100, Mar-Apr. 1992.

THE, T. S. et al. Rickets in a preterm infant during intravenous alimentation. *Acta Paediatr. Scand.*, v. 72, n. 5, p. 769-71, Sept. 1983.

TILSON, M. D. Pathophysiology and treatment of short bowel syndrome. *Surg. Clin. North. Am.*, v. 60, n. 5, p. 1273-84, Oct. 1980.

TOBACK, F. G. Amino acid enhancement of renal regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int.*, v. 12, n. 3, p. 193-8, Sept. 1977.

TORMO, C. et al. Organic vs inorganic phosphate administration in total parenteral nutrition: the source matters. *Clin. Nutr.*, v. 13, n. 1, p.56, 1994.

TRAVIS, S. F. et al. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N. Engl. J. Med.*, v. 285, n. 14, p. 763-8, Sept. 1971.

TRISSEL, L. A. et al. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN*, v. 23, n. 2, p. 67-74, Mar-Apr. 1999.

TURCO, S. J.; BURKE, W. A. Methods of ordering a dose of intra-venous phosphate (mEq vs nM). *Hosp. Pharm.*, v. 10, p. 320-6, 1975.

VARIAN. *Analytical methods*. Flame atomic absorption spectrometry. Mulgrave Victoria, Varian, Austrália, 1989.

VENKATARAMANAN, P. S.; BRISSIE, E. O.; TSANG, R. C. Stability of calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 2, n. 4, p. 640-3, Nov. 1983.

VILEISIS, R. A. Effect of phosphorus intake in total parenteral nutrition infusates in premature neonates. *J. Pediatr.*, v. 110, n. 4, p. 586-90, Apr. 1987.

VOGEL, A. I. *Química analítica qualitativa*. 5. ed. Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1981.

WATANABE, Y. et al. Fat emulsions as an ideal nonprotein energy source under surgical stress for diabetic patients. *Nutrition*, v. 11, n. 6, p. 734-8, Nov-Dec. 1995.

WOLFE, R. R.; ALLSOP, J. R.; BURKE, J. F. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism*, v. 28, n. 3, p. 210-20, Mar. 1979.

WOOD, R. J.; SITRIN, M. D.; ROSENBERG, I. H. Effect of phosphorus on endogenous calcium losses during total parenteral nutrition. *Am J. Clin. Nutr.*, v. 48, n. 3, p. 632-6, Sept. 1988.

ZIEGLER, E. E. et al. Body composition of the reference fetus. *Growth*, v. 40, n. 4, p. 329-41, Dec. 1976.

ZLOTKIN, S. H.; BRYAN, M. H. ANDERSON, G. H. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J. Pediatrics.*, v. 99, n. 1, p. 115-20, Jul. 1981.

ZOHRAB, W. J.; MCHATTIE, J. D.; JEEJEEBHOY, K. N. Total parenteral alimentation with lipid. *Gastroenterology*, v. 64, n. 4, p. 583-92, Apr. 1973.

8 ANEXOS

ANEXO A

EXEMPLOS DE NUTRIÇÕES PARENTERAIS INDIVIDUALIZADAS

	Pediátrico							Adulto	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Aminoácidos a 10% p/v pediátrico	19,2	46,0	17,7	26,0	52,0	4,2	36,7	125,0	X
Aminoácidos a 10% p/v adulto	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	500,0
Glicose a 50% p/v	30,7	55,0	29,0	46,8	92,0	16,8	42,4	160,0	500,0
Emulsão lipídica a 20% p/v	4,8	22,0	8,8	13,0	26,0	0,0	15,9	70,0	0,0
Cloreto de sódio a 20% p/v	0,9	3,4	1,5	1,9	2,5	0,9	1,6	6,5	10,0
Cloreto de potássio a 19% p/v	0,9	2,3	2,3	5,2	1,0	0,0	0,0	10,	5,0
Gluconato de cálcio a 10% p/v	5,2	11,5	0,0	0,0	11,0	3,3	4,0	39,0	10,0
Sulfato de magnésio a 20% p/v	0,3	0,7	0,4	0,4	0,3	0,25	0,3	10,0	5,0
Fosfato monobásico de potássio a 13,6% p/v	0,0	2,3	3,0	1,3	0,0	0,0	1,0	10,0	0,0
Fosfato de potássio a 2mEq/mL	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,0
Oligoelementos pediátrico	0,4	0,9	0,0	0,4	0,2	0,0	0,1	1,8	0,0
Oligoelementos adulto	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0
Água destilada	63,0	186,0	72,0	104,0	87,0	92,0	58,5	550,0	0,0
Polivitamínico A	6,0	10,0	3,0	6,0	10,0	0,0	6,0	10,0	10,0
Polivitamínico B	3,0	5,0	1,5	3,0	5,0	0,0	3,0	5,0	5,0
Zinco (mcg)	0,0	0,0	400,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Volume total	134,4	345,0	141,2	208,0	287,0	117,0	169,0	997,0	1055,0
Infusão em 24 horas µgotas/min	5,6	14,0	5,9	8,6	14,0	4,9	7,0	X	X
Infusão em 12 horas gotas/min	X	X	X	X	X	X	X	X	30,0
Infusão em 24 horas gotas/min	X	X	X	X	X	X	X	13,8	X

X – não especificado.

ANEXO B

SOLUÇÕES DE AMINOÁCIDOS UTILIZADAS NO TRABALHO

Aminoácido (g/L)	1	2	3	4
L-Leucina (*) (****)	8,90g	9,50g	13,09g	11,0g
L-Isoleucina (*) (****)	5,10g	7,60g	10,40g	7,0g
L-Lisina Acetato (*)	7,90g	9,60g	6,88g	11,29g
L-Metionina (*)	3,80g	2,80g	1,10g	11,0g
L-Fenilalanina (*) (**)	5,10g	4,50g	0,88g	11,0g
L-Treonina (*)	4,10g	—	4,40g	5,0g
L-Triptofano (*) (**)	1,80g	—	0,70g	2,5g
L-Valina (*) (****)	4,80g	7,00g	10,08g	8,0g
L-Arginina	9,20g	7,60g	10,72g	—
L-Histidina (***)	5,20g	6,00g	2,80g	5,5g
L-Alanina	13,70g	7,00g	4,64g	—
L-Prolina	8,90g	16,00g	5,73g	—
Ácido Aspártico	1,30g	—	—	—
L-Asparagina	3,30g	—	—	—
L-Cisteína cloridrato	0,65g	1,79g	0,52g	—
Ácido L-Glutâmico	4,60g	2,32g	—	—
L-Ornitina Cloridrato	3,20g	—	—	—
L-Serina	2,40g	9,00g	2,24g	—
N-Acetil L-Tirosina	1,60g	6,40g	—	—
Ácido Aminoacético (Glicina)	7,90g	—	5,82g	—
L-Tirosina (**)	—	0,30g	—	—
Água para injeção q.s.p.	1000mL	1000mL	1000mL	1000mL
pH	6,0 – 7,0	5,5 – 7,0	5,7 – 6,3	5,7 – 6,0
Osmolaridade	890mOsmol/L	860mOsmol/L	770mOsmol/L	545mOsmol/L
Conteúdo calórico (Kcal/L)	400	400	320	276

* aminoácidos essenciais

** aminoácidos aromáticos

*** aminoácido essencial para pacientes urêmicos e crianças

**** aminoácidos de cadeia ramificada

- 1- solução de aminoácidos a 10% p/v, Laboratórios B.Braun S.A
- 2- solução de aminoácidos para prematuros e lactentes a 10% p/v, Laboratórios B.Braun S.A.
- 3- solução de aminoácidos para hepatopatas a 8% p/v, Fresenius Laboratórios Ltda.
- 4- solução de aminoácidos essenciais com histidina 6,9% p/v para nefropatas. Laboratórios B.Braun S.A

ANEXO C

EMULSÃO DE LIPÍDIOS MCT/LCT 10% p/v E 20% p/v

Descrição: Lipofundim MCT/LCT é uma emulsão lipídica, estéril, apirogênica para administração intravenosa.

Composição: Cada 100 mL contém

Componentes	Concentração	
	10% p/v	20% p/v
Óleo de Soja	5,0g	10,0g
Triglicerídeo de cadeia média	5,0g	10,0g
Fosfatídeo de ovo	1,2g	1,2g
Glicerol	2,5g	2,5g
Água para injeção q.s.p.	100,0 mL	100,0 mL

Referências	10% p/v	20% p/v
Conteúdo calórico (Kcal/L)	1.058	1.908
Osmolaridade mOsmol/L	345	380
Tamanho aprox. das partículas - (µm)	0,35	0,35
pH	6,5 – 8,5	6,5 – 8,5

Fabricante: Laboratórios B. Braun S.A.

ANEXO D

GLICEROFOSFATO DE SÓDIO

Sal dissódico do ácido glicerofosfórico

SINONÍMIA: 1, 2, 3 – Propanetriol mono (dihidrogênio fosfato) sal dissódico

FÓRMULA MOLECULAR: $C_3H_7Na_2O_6P$

COMPOSIÇÃO CENTESIMAL:	C	=	16,68%
	H	=	3,27%
	Na	=	21,28%
	O	=	44,43%
	P	=	14,34%

PESO MOLECULAR: 216,04

SOLUBILIDADE: Solúvel em 1,5 partes de água fria.

pH: aproximadamente 9,5 em solução aquosa.

Ácido glicerofosfórico: $C_3H_9O_6P$

ANEXO E

FOSFATO MONOBÁSICO DE POTÁSSIO A 1 mmol/mL

Composição:

Componentes	Quantidade
Fosfato monobásico de potássio (KH_2PO_4)	13,6 g
Água para injeção q.s.p.	100 mL

pH: 4,2 a 4,4

Osmolaridade (1.800 mOsmol/L)

Componentes	Concentração		
	mg/mL	mmol/mL	mEq/mL
Potássio	39	1	1
Fosfato monobásico (H_2PO_4) ⁻¹	97	1	1
Fósforo	31	1	5

Fabricante: Serviço de Atividades Industriais HCFMRP-USP

Fosfato Monobásico de Potássio: KH_2PO_4

ANEXO F

FOSFATO DE POTÁSSIO A 2mEq/mL

SOLUÇÃO COM MISTURA DE FOSFATOS (FÓSFORO A 1,12 mmol/mL)

Composição:

Componentes	Quantidade
Fosfato de potássio dibásico (K_2HPO_4)	15,67g
Fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4)	3,00g
Água para injeção q.s.p.	100 mL

pH – 7,4

Osmolaridade (2.700 mOsmol/L)

Componentes	Concentração		
	mg/mL	mmol/mL	mEq/mL
Potássio	78,78	2,02	2,02
Fosfato monobásico (H_2PO_4) ⁻¹	21,3	0,22	0,22
Fosfato dibásico (HPO_4) ⁻²	86,4	0,9	1,8
Fósforo	34,72	1,12	5,6

Fabricante: Laboratórios B. Braun S.A.

ANEXO G

GLUCONATO DE CÁLCIO

Sal de cálcio do ácido glucônico

FÓRMULA MOLECULAR: $C_{12}H_{22}CaO_{14}$

COMPOSIÇÃO CENTESIMAL:	C	=	33,49%
	H	=	5,15%
	Ca	=	9,31%
	O	=	52,05%

PESO MOLECULAR: 430,38

SOLUBILIDADE: Solúvel em 30 partes de água fria.

pH: entre 6 e 7 em solução aquosa

Ácido glucônico: $C_6H_{12}O_7$

ANEXO H

SOLUÇÃO DE OLIGOELEMENTOS PARA ADULTOS

Composição:

-	cobre	-	0,8 mg
-	cromo	-	10,0 µg
-	manganês	-	0,4 mg
-	zinco	-	2,5 mg

SOLUÇÃO DE OLIGOELEMENTOS PARA PEDIATRIA

Composição:

-	cobre	-	100,0 µg
-	cromo	-	1,0 µg
-	manganês	-	10,0 µg
-	zinco	-	500,0 µg

ANEXO I

POLIVITAMÍNICO A

1. Solução de polivitamínico A, cada 1 mL contém:

- palmitato de retinol (vit. A) 330UI;
- ergocalciferol (vit. D) 20UI;
- acetato dl-alfa tocoferol (vit. E) 1UI;
- cloridrato de tiamina (vit. B1) 0,3mg;
- riboflavina-5-fosfato sódico (vit. B12) 0,36mg;
- nicotinamida (vit. B3) 4mg;
- ácido pantoténico (vit. B5) 1,5mg;
- cloridrato de piridoxina (vit. B6) 0,4mg;
- ácido ascórbico (vit. C) 10µg

POLIVITAMÍNICO B

2. Solução de polivitamínico B, cada 1 mL contém:

- biotina (vit. B7) 12µg;
- ácido fólico 80µg;
- cianocobalamina (vit. B12) 1µg.